Sub redacţia

OSTIN C. MUNGIU

Elemente de farmacografie şi testare a medicamentului

****

Inv. Bibl. 927

U.M.F. „Gr. T. Popa" – IAŞI
1995

J 36/96

Sub redacţia

OSTIN C. MUNGIU

Elemente de farmacografie şi testare a medicamentului

****

Inv. 927
BIBL'O ...M.F. IAŞI
Cota

U.M.F. „Gr. T. Popa" — IAŞI
1995

Scanned with OKEN Scanner

AUTORI

(în ordine alfabetică)

Şef lucrări dr. Virginia Bobulescu

Asist.univ. dr. Ovidiu Bredeţean

Dr.biol. Georgeta Dunărea Ionescu

Prof.univ.dr. Ostin C. Munglu

Prep.univ.dr. Florin Tuluc

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

FARMACOGRAFIE

I. **Noțiuni introductive** 1

II. **Formele medicamentoase** 7
A. Forme medicamentoase administrate pe cale orală 7
B. Forme medicamentoase administrate la nivelul mucoasei bucale și faringo-bronșice 12
C. Forme medicamentoase destinate căii conjunctivale 14
D. Forme medicamentoase administrate pe calea auriculară 15
E. Forme medicamentoase pentru calea nazală 15
F. Forme medicamentoase administrate pe calea intrarectală 16
G. Forme medicamentoase administrate pe calea vaginală și uretrală 17
H. Forme medicamentoase pentru administrare cutanată 18
J. Forme medicamentoase administrate parenteral 21

III. **Doze și unități de măsură** 23
A. Dozele medicamentoase 23
B. Unități de măsură utilizate la prepararea și administrarea medicamentelor 26

IV. **Principiile prescrierii raționale a medicamentelor** 28
1. Necesitatea și importanța prescrierii medicamentelor 28
2. Destinatarii prescripției medicale 31
3. Relația medic-farmacist în asigurarea cooperării bolnavului la farmacoterapie 36
4. Posibilități de eroare în prescrierea medicamentelor 42
5. Farmacistul și rețeta medicală 44
6. Eliberarea medicamentelor 45
7. Reglementări privind prescrierea și eliberarea medicamentelor 46
7.1. Regimul produselor și substanțelor toxice 49
7.2. Regimul produselor și substanțelor stupefiante 50

Scanned with OKEN Scanner

V. Redactarea reţetei medicale 55
1. Prescrierea reţetelor magistrale mai uzuale 62
2. Regulile generale de prescriere ale unui medicament oficinal 78
3. Regulile generale de prescriere a unui medicament tipizat 78
3.1. Exemple de prescriere a preparatelor tipizate 79
4. Prescrierea pe reţetă a două sau mai multe medicamente. 84
5. Administrarea unui medicament în funcţie de greutatea corporală 85
6. Prescrierea unui medicament pe an de vârstă 85

ELEMENTE DE TESTARE A MEDICAMENTULUI
(Farmacodinamie experimentală)

I. Medicamente cu acţiune asupra sistemului nervos vegetativ 86
A. Parasimpatomimetice 87
B. Parasimpatolitice 94
C. Ganglionare 99
D. Simpatomimetice 109
E. Simpatolitice 119

II. Histamina şi antihistaminicele 122

III. Medicamente cu acţiune asupra aparatului cardiovascular 126
A. Tonice cardiace 126
B. Antiaritmice 129
C. Medicamente cu acţiune vasodilatatoare 129

IV. Medicamente cu acţiune asupra sângelui 131

V. Diuretice 133

VI. Medicamente cu acţiune asupra activităţii motorii intestinale (spastice şi spasmolitice) 134

VII. Medicamente cu acţiune la nivelul uterului 138

Scanned with OKEN Scanner

VIII.	**Medicamente cu acţiune asupra sistemului nervos motor**	139
	A. Curarizante	139
	B. Miorelaxante centrale	140
IX.	**Medicamente care influenţează sensibilitatea dureroasă**	140
	A. Anestezice locale	140
	B. Analgetice-antipiretice-antiinflamatoare	142
	C. Analgetice-narcotice	146
X.	**Anestezice generale (narcotice)**	148
XI.	**Hipnotice şi sedative**	150
XII.	**Anticonvulsivante**	153
XIII.	**Neuroleptice şi tranchilizante**	154
	A. Teste de comportament	156
	B. Teste de incapacitate motorie	159
	C. Acţiunea hipotonizantă	161
	D. Acţiunea hipotermizantă a tranchilizantelor	161
	E. Acţiunea catatonică	162
	F. Teste etofarmacologice	163
XIV.	**Excitante ale sistemului nervos central**	165
XV.	**Hormonii**	167
XVI.	**Antiseptice şi dezinfectante**	169
XVII.	**Chimioterapice şi antibiotice**	170
XVIII.	**Determinarea toxicităţii şi eficacităţii unei substanţe**	172
XIX.	**Variaţia acţiunii medicamentelor în funcţie de diverşi factori**	175
	Anexe	

Scanned with OKEN Scanner

FARMACOGRAFIE

I. NOŢIUNI INTRODUCTIVE

Farmacologia este ştiinţa care se ocupă cu toate aspectele interacţiunii dintre biosisteme şi substanţe chimice, proprietăţile fizico-chimice şi utilizările biologice ale substanţelor studiate şi de unele aspecte privind sursele substanţelor farmacologic active.

Farmacologia studiază relaţiile de cauzalitate şi legile după care se desfăşoară fenomenele din cadrul domeniului ei de studiu.

Domeniul de studiu al farmacologiei este împărţit în mai multe ramuri:

- **Farmacodinamia** - studiază acţiunile şi mecanismele de acţiune ale agenţilor chimici asupra biosistemelor, la toate nivelele (molecular, subcelular, celular, organ, organism, colectivităţi de organisme) urmărind definirea relaţiilor de cauzalitate şi legităţile din cadrul fenomenelor studiate;
- **Farmacocinetica** - studiază influenţa sistemelor biologice asupra agenţilor chimici, urmărind deci absorbţia, distribuţia, metabolizarea şi eliminarea substanţelor cu care a venit în contact organismul;
- **Toxicologia** - studiază efectele toxice ale substanţelor (medicamente, otrăvuri, substanţe folosite în industrie, toxice de luptă, etc), precum şi diagnosticul şi tratamentul intoxicaţiilor;
- **Farmacoterapia** - are ca obiect aplicarea medicamentelor în scopul prevenirii, vindecării sau ameliorării bolilor şi în scopul stabilirii diagnosticului.

Organizaţia Mondială a Sănătăţii a dat pentru medicamente mai multe definiţii. Una dintre acestea este formulată astfel: ***medicamentele sunt substanţe sau amestecuri de substanţe, biologic active, care potrivit datelor ştiinţei medicale, atunci când sunt folosite conform regulilor, permit:***

a. recunoaşterea, prevenirea, îndepărtarea sau atenuarea unor simptome patologice;

b. identificarea sau influenţarea structurilor unor organe, a unor funcţii organice sau a comportamentului în măsura în care toate acestea servesc unui scop medical, în medicina umană sau veterinară.

Scanned with OKEN Scanner

- **Farmacografia** - stabileşte regulile de prescriere a medicamentelor, modul în care trebuie formulate prescripţiile (reţetele) medicale, ea cerând între altele, cunoştinţe asupra dozelor, modului de administrare, formelor şi incompatibilităţii medicamentoase.

În funcţie de caracterul general sau particular al noţiunilor, farmacologia poate fi împărţită în farmacologie generală şi farmacologie specială:

- **Farmacologia generală** - studiază legile după care se desfăşoară acţiunile substanţelor farmacologic active şi elaborează bazele teoretice ale farmacologiei;
- **Farmacologia specială** - se ocupă cu studiul individual al substanţelor farmacologic active.

Cu timpul, o serie de probleme studiate iniţial în cadrul farmacologiei s-au desprins ca ramuri de sine stătătoare:

- **Farmacologia experimentală** - cercetează pe animale substanţele noi cu potenţial terapeutic sau aprofundează studiile în legătură cu medicamentele intrate deja în terapeutică;
- **Farmacologia clinică** - verifică la om datele stabilite experimental, fie că este vorba de medicamente noi, indicaţii noi, aspecte farmacocinetice noi, forme de condiţionare noi sau posibilităţi de asociere;
- **Farmacognozia** - studiază originea şi proprietăţile fizico-chimice ale medicamentelor de natură vegetală, animală sau minerală precum şi recunoaşterea lor, principiile active conţinute şi reacţiile de recunoaştere;
- **Chimia farmaceutică** - se ocupă de structura chimică a medicamentelor, de sinteza şi biosinteza medicamentelor.

Folosirea substanţelor medicamentoase în practica medicală este reglementată prin lege.

Farmacopeele sunt coduri oficiale, care în fiecare ţară stabilesc denumirea, condiţiile de calitate şi regulile de preparare, control, conservare şi prescriere a medicamentelor. În prezent, în ţara noastră, este în vigoare Farmacopeea Română ediţia X.

În farmacopei sunt cuprinse substanţe folosite în farmacie pentru prepararea medicamentelor şi dintre medicamentele fabricate industrial numai acele ce conţin o singură substanţă activă şi care se bucură de o utilizare mai largă în ţara respectivă. În ţările ce posedă o industrie farmaceutică, se trec în farmacopee în special medicamentele fabricate de respectiva industrie, deseori numai substanţa activă, nu şi toate formele farmaceutice utilizate.

Scanned with OKEN Scanner

Farmacopeele conţin şi:

a. monografii generale ce trasează liniile directoare privind prepararea formelor farmaceutice în farmacii şi în industrie şi stabilesc condiţiile generale de calitate;

b. metode generale folosite în controlul medicamentelor;

c. condiţiile de calitate a reactivilor folosiţi pentru controlul calităţii medicamentelor;

d. tabele cu indicaţii asupra toxicităţii medicamentelor, doze maxime ce pot fi prescrise, etc.

Deoarece farmacopeele se tipăresc la câţiva ani, periodic apar suplimente ce vin să completeze cu date noi ediţia existentă, date ce vor fi incluse ulterior în următoarea ediţie.

Anual, se elaborează tot cu caracter de lege **"Nomenclatorul de medicamente şi produse biologice de uz uman"** în care sunt înscrise toate substanţele medicamentoase şi specialităţile farmaceutice din ţară şi din import admise a fi folosite în practica medicală, cât şi preparatele scoase din uz.

Trebuie făcută diferenţa între medicament şi toxic.

O altă definiţie a O.M.S. arată că: ***medicament*** este ***orice substanţă sau produs folosit, sau pentru care există intenţia de a fi folosit pentru a modifica sau explora sisteme biologice sau stări patologice, spre folosul celui căruia îi este administrat.***

Prin **toxic sau otravă** se înţelege, în general, orice substanţă concepută sau aleasă în scopul de a cauza tulburări funcţionale, leziuni organice sau moartea organismului care vine în contact cu ea.

De reţinut că orice medicament administrat în cantitate mai mare decât cea permisă sau în condiţii necorespunzătoare poate deveni un toxic. De asemenea, nenumărate substanţe folosite în procesele de producţie au efecte toxice dacă sunt lăsate să pătrundă în organism în cantităţi mai mari decât prevăd normele de securitate a muncii.

Clasificarea medicamentelor se face după diferite criterii:

1) După **sursa de obţinere** se diferenţiază medicamente naturale, semisintetice şi sintetice.

a. **Medicamentele naturale** sunt obţinute din regnul animal (organe, ţesuturi), regnul vegetal (rădăcini, frunze, flori etc) sau regnul mineral (clorura de sodiu). Ca medicamente naturale se pot folosi, fie produsul

Scanned with OKEN Scanner

brut luat ca atare din natură, fie numai partea activă din produs. Orice produs brut folosit ca medicament poartă denumirea de drog (ex. pulberea de frunze de digitalis).

Componentele active din droguri, responsabile de efectele farmacologice căutate, se numesc **principii active** şi pot fi extrase din droguri fiind condiţionate apoi ca medicamente (ex. digitoxina este un principiu activ extras din frunzele de digitalis).

După structura chimică, proprietăţile fizico-chimice şi biologice, principiile active extrase din drogurile vegetale se pot grupa în mai multe categorii:

- *Alcaloizii* - sunt produşi organici bazici ce conţin azot. În soluţie, au o reacţie slab alcalină de unde le vine şi numele. Cu acizii formează săruri, prin adiţie la gruparea azotată. Bazele libere sunt solubile în solvenţi organici iar sărurile sunt hidrosolubile. Majoritatea alcaloizilor sunt solizi (ex. morfina, codeina folosite pentru suprimarea durerii, tusei) iar unii sunt lichizi (cei neoxigenaţi, ex. nicotina din frunzele de tutun). Toţi alcaloizii au gust amar iar cu acidul tanic dau un precipitat inactiv, acesta acţionând ca un antidot nespecific. Denumirea alcaloizilor se termină în "ină", ex. morfină, atropină, cocaină etc.

- *Glicozizii* - sunt produşi de condensare a unui component glucidic cu o moleculă de altă natură numit aglicon sau genină (ex. glicozizii din frunzele de digitalis, utili în insuficienţa cardiacă).

- *Saponine* - sunt glicozizi cu nucleu steroidic care au proprietăţi tensioactive, emulsionante, detergente şi hemolizante (ex. principiile active din rădăcina de *Saponaria officinalis* sau săpunariţa, folosită ca expectorant).

- *Taninuri vegetale* - sunt glicozide naturale ce conţin în moleculă polimeri ai diferiţilor acizi hidroxibenzoici. Precipită reversibil cu alcaloizii, glicozizii, metalele grele şi albuminele (ex. taninul din coaja de stejar, flori de tei, etc).

- *Substanţe mucilaginoase* - sunt principii active de origini şi structuri chimice diferite. Mucilagiile vegetale sunt de obicei zaharuri complexe, de consistenţă gumoasă (gumă arabică, seminţe de in, amidonurile); cele de natură animală au structură mucopolizaharidică sau mucoproteică (mucinele, gelatina, albuşul de ou). Toate substanţele mucilaginoase sunt macromolecule vâscoase, aderente şi filante care cu apa formează geluri sau soluţii coloidale.

- *Substanţe amare* - se găsesc în multe droguri vegetale (ex. în coaja de

Scanned with OKEN Scanner

China, rădăcina de genţiana, etc).

- *Uleiuri volatile* - compuşi cu structuri diferite dar cu proprietăţi fizice comune: miros aromatic, solubili în alcool, nu lasă pată pe hârtie (spre deosebire de uleiul gras), ex. uleiul de eucalipt, de mentă etc.

b. Medicamente de semisinteză se obţin prin modificări aduse în structura chimică a substanţelor medicamentoase naturale (ex. ampicilina este o penicilină de semisinteză).

c. **Medicamente sintetice** sunt cele preparate prin sinteză în laborator (ex. sulfamidele, acidul acetil-salicilic, etc).

2) După **modul de preparare**, medicamentele se clasifică în:

a. medicamente **magistrale:** sunt acelea a căror compoziţie este indicată pe reţetă de către medic iar farmacistul le execută pe baza datelor înscrise în farmacopee şi conform regulilor de tehnică farmaceutică;

b. medicamente **oficinale** sunt acelea care se găsesc gata preparate în farmacie, după formula dată în farmacopee. Când se prescriu într-o reţetă li se trece numai denumirea oficinală şi cantitatea, fără să se mai specifice toate componentele (ex. glicerina boraxată);

c. medicamente **tipizate** sau specialităţi farmaceutice, de asemenea se găsesc gata preparate în farmacie. Acestea au o formulă fixă, în funcţie de necesităţile terapeutice şi sunt preparate pe cale industrială. Medicamentele tipizate au trei denumiri:

- *denumirea comercială* (ND = nume depus, R = registred) dată de fabrica de medicamente producătoare şi care nu trebuie să coincidă cu denumirile date de alte fabrici de medicamente;

- *denumirea comună internaţională* (DCI) care se trece în prospect imediat după cea comercială;

- *denumirea chimică*, formula chimică ce se trece după primele două, între paranteze.

3) După **componenţă** sunt:

- **medicamente simple**, acelea care conţin o singură substanţă activă;

- **medicamente compuse**, acelea care conţin două sau mai multe substanţe active.

4) După **gradul de toxicitate**, medicamentele se împart în trei grupe,

Scanned with OKEN Scanner

prevăzute în farmacopee, iar în farmacie sau laborator au un regim de păstrare, manipulare şi eliberare diferit:

- *toxice* ("Venena") sunt denumite substanţele foarte active şi foarte toxice, între care intră şi acelea care provoacă toxicomanii (ex. morfina, cocaina etc); acestea se păstrează în ambalaje cu etichete scrise cu litere albe pe fond negru şi cu o etichetă cu cap de mort; se eliberează pe bază de reţete speciale cu "timbru sec".

- *eroice* ("Separanda"), sunt substanţe foarte active care se păstrează separat şi sunt etichetate cu litere roşii pe fond alb (ex. extract de belladona);

- *anodine*, obişnuite, au activitate şi toxicitate redusă; acestea sunt etichetate cu litere negre pe fond alb iar chenarul este albastru sau negru pentru acelea care se administrează pe cale orală, chenarul roşu pentru uz extern şi cu specificaţia "extern" şi chenarul galben pentru soluţii sterile injectabile.

5) După consistenţă se diferenţiază în:

a. solide;

b. semisolide;

c. lichide.

6) După modul de prezentare în vederea administrării pot fi:

a. forme medicamentoase divizate în doze parţiale (ex. comprimate, supozitoare, fiole etc);

b. forme medicamentoase nedivizate dar pe care şi le divizează pacientul în doze parţiale aproximative - lingura, linguriţa (ex. sirop expectorant);

c. forme medicamentoase care nu necesită divizarea (ex. unguent, colutoriu, etc).

7) După calea de administrare medicamentele se împart în:

a. medicamente pentru uz intern, care se administrează pe cale orală;

b. medicamente pentru uz extern, care se aplică pe tegumente sau mucoase;

c. medicamente pentru uz parenteral, sau injectabile , care sunt introduse în organism printr-o cale artificială creată cu acul de seringă sau implantare.

Scanned with OKEN Scanner

Indiferent de origine, orice substanţă medicamentoasă ca să poată fi folosită, adică administrată la bolnav, trebuie dată sub o anumită formă farmaceutică sau preparat medicamentos.

În componenţa oricărui preparat medicamentos intră una sau mai multe substanţe active, substanţe ajutătoare sau corective şi vehicule sau excipiente.

O aceeaşi substanţă medicamentoasă poate fi condiţionată sub diferite forme medicamentoase şi poate fi administrată pe una sau mai multe căi de administrare, în funcţie de capacitatea ei de a străbate diversele bariere până la locul de acţiune fără a fi inactivată pe parcurs (ex. penicilina G, fiind inactivată în mediul acid gastric, se administrează numai pe cale injectabilă în timp ce cloramfenicolul se poate administra şi pe cale injectabilă şi pe cale orală, fie sub formă de drajeuri fie sub formă de sirop).

Pentru uşurinţa studiului, în acest manual, prezentarea formelor farmaceutice sub care pot fi administrate substanţele medicamentoase este făcută luându-se drept criteriu calea de administrare şi consistenţa formei medicamentoase.

II. FORMELE MEDICAMENTOASE

A. Forme medicamentoase administrate pe cale orală

a) Forme medicamentoase lichide

Formele medicamentoase lichide, după excipientul folosit, pot fi soluţii apoase, alcoolice, uleioase. După modul de preparare aceste soluţii pot fi obţinute prin simplă dizolvare a substanţei active şi ajutătoare în solvent sau pot fi soluţii extractive, când principiile active sunt extrase cu solventul respectiv prin procedee tehnologice mai laborioase.

1. ***Poţiunea*** este forma medicamentoasă lichidă obţinută prin dizolvarea substanţelor active în excipient, care este totdeauna apa distilată. Pentru corectarea gustului se adaugă sirop în proporţie de 20%, făcând excepţie poţiunile indicate pentru calmarea greţurilor şi vărsăturilor sau pentru stimularea apetitului. Dacă poţiunea conţine substanţe iritante ale tractusului digestiv, se adaugă un al doilea corectiv, mucilagiu 20%. Se administrează cu lingura sau linguriţa.

2. ***Hidrolatul*** sau apa aromatică este o soluţie apoasă de uleiuri volatile obţinută prin dizolvarea în apă a uleiului volatil. Este alterabilă şi de aceea se

Scanned with OKEN Scanner

adaugă *nipagin* 0,05%. Se folosește pentru corectarea gustului sau mirosului la alte forme medicamentoase (ex. apă de mentă).

3. ***Siropul*** este o soluție apoasă concentrată de zahăr, cu conținutul 2/3 zahăr și 1/3 apă. Se folosește ca excipient pentru unele substanțe active, rezultând siropul medicamentos (ex. sirop expectorant) sau drept corectiv al gustului la alte forme farmaceutice (ex. poțiune, infuzie, decoct).

4. ***Maceratul*** rezultă din amestecarea unui produs vegetal, uscat și mărunțit, cu cantitatea necesară de solvent și menținut la temperatura camerei timpul indicat. Apoi se separă soluția extractivă de reziduu prin filtrare. Este un procedeu avantajos pentru că evită alterarea principiilor active sensibile la căldură, dar nu asigură o extracție completă. Ca solvenți se folosesc apa sau alcoolul și este o operație preliminară la prepararea altor forme medicamentoase (infuzia, decoctul).

5. ***Infuzia*** este forma medicamentoasă lichidă care conține principii active, termolabile și greu solubile la rece, extrase din droguri vegetale cu țesuturi moi, prin procedeul de infuzare. Drogul mărunțit se macerează timp de 5 minute cu 3 părți din apa necesară preparării infuziei. Restul de apă este clocotită și se adaugă peste amestec după trecerea timpului de macerare. Amestecul se menține în baia de apă la fierbere timp de 5 minute apoi se lasă 30 minute la temperatura camerei, după care se filtrează. Se prepară pentru 48-72 ore și se adaugă nipagin 0.1% pentru conservare și sirop în proporție de 20%, cu aceleași excepții ca și la poțiune. Se administrează cu lingura sau linguriță.

6. ***Decoctul*** se prepară ca și infuzia cu diferența că se menține în baia de apă la fierbere timp de 30 minute și se filtrează fierbinte. De asemenea primește nipagin și sirop cu aceleași mențiuni ca la infuzie și se administrează cu lingura sau linguriță.

7. ***Mucilagiile*** sunt soluții coloidale apoase de macromolecule naturale, semisinteză sau sinteză. Se obțin fie prin dizolvare în apă rece sau caldă, fie prin extracție. Se conservă cu nipagin 0,1% și se folosesc la prepararea altor forme medicamentoase ca omogenizator, protector (poțiune, infuzie, decoct, emulsie, suspensie) sau pot fi folosite ca excipient (ex.la pilule). Exemple de mucilagii: guma arabică, agar-agar, pectina, alginat de sodiu, metil-celuloza, carboximetil-celuloza, polivinilpirolidona, amidonurile etc.

8. ***Suspensiile*** sunt soluții medicamentoase care conțin substanțe active, solide, insolubile, foarte fin pulverizate și uniform dispersate în excipient (apa,

Scanned with OKEN Scanner

alcoolul, glicolii). Ca agenţi de dispersie se folosesc mucilagii, gelatina, laptele degresat. Trebuie să fie fluid şi să aibă un gust plăcut (ex. sulfatul de bariu pro Rontgen, cloramfenicol palmitat). Există suspensii şi pentru uz extern.

9. ***Emulsii*** pentru uz intern sunt preparate farmaceutice constituite din două sau mai multe lichide nemiscibile care, amestecate în anumite condiţii şi cu ajutorul agenţilor de dispersie - emulgatori - produc un lichid lăptos, de aspect omogen, ex. emulsia ulei/apă. Ca emulgatori pot fi folosite gumele, mucilagiile, amidonurile, substanţe sintetice. Se alterează repede, de aceea se prepară numai la nevoie şi se adaugă nipagin 0,05%. Se mai adaugă corective ale gustului, mirosului. Pe etichetă se va menţiona "a se agita înainte de întrebuinţare". Exemplu:

Ulei de floarea soarelui		10 g
Gumă arabică		5 g
Apă distilată	ad	100 g

10. ***Uleiul medicamentos*** are ca excipient, mai frecvent, uleiul de floarea soarelui în care se dizolvă substanţele active (ex. Vit.D_2 buvabilă).

11. ***Tinctura*** este o soluţie alcoolică obţinută prin macerarea sau dizolvarea drogului cu alcool de 70°. Proporţia dintre substanţa activă şi solvent este de 10% pentru drogurile mai active şi de 20% pentru cele mai puţin active. Se păstrează 1-3 ani. Dacă prin păstrare se formează un sediment, se foloseşte lichidul decantat. Se administrează în picături sau se adaugă la alte forme medicamentoase (ex. tinctura de opiu).

12. ***Spirturile*** sunt soluţii alcoolice medicamentoase ce conţin uleiuri volatile sau substanţe solubile în alcool (ex. spirt pentru uz intern - spirt de amoniac anisat). Există şi spirturi pentru uz extern (ex. Spirt camforat).

13. ***Vinul medicamentos*** are ca excipient vinul care trebuie să aibă un conţinut în alcool de 12-16%, alfel se alterează. Ca principii active conţin dizolvate extrase din droguri vegetale sau alcaloizi puri. Deoarece taninul din vin precipită alcaloizii dându-i un aspect tulbure, se adaugă acid citric în proporţie de 1% pentru dizolvarea precipitatului sau în lipsa acidului se indică pe etichetă "a se agita înainte de întrebuinţare" (ex. Vin tonic).

14. ***Extractele*** sunt forme medicamentoase obţinute prin acţiunea solvenţilor ca alcool, apă, eterul sau amestecuri din acestea, asupra produselor vegetale sau animale. Procedeul de extracţie implică doi timpi:

Scanned with OKEN Scanner

Timpul I - dizolvarea drogului în solventul respectiv;
Timpul II - evaporarea şi concentrarea până la o anumită consistenţă.

Clasificarea extractelor după solvent este următoarea: extract apos, alcoolic, hidroalcoolic, eterat, eteroalcoolic; după consistenţă ar fi extract moale, extract uscat; după compoziţie deosebim: extracte simple şi extracte complexe.

Se conservă în sticle de culoare închisă, etanşe şi ferite de căldură. În aceste condiţii pot fi păstrate de la 1 an la câţiva ani (ex. extract fluid de China, extract uscat de beladona).

b) Forme medicamentoase solide

1. ***Pulberea*** este forma farmaceutică rezultată din una sau mai multe substanţe medicamentoase fin pulverizate şi amestecate sau nu cu o pulbere inertă (ex. lactoza), ca excipient. Se administrează cu linguriţa, deci în cantitate aproximativă, deoarece sub această formă se administrează substanţe cu activitate farmacodinamică moderată şi toxicitate slabă (ex. pulberi alcaline). Pulberile sunt forme de administrare nedozate.

2. ***Pulberi efervescente gazogene*** se obţin prin asocierea unui acid organic (tartric, citric) şi bicarbonat de sodiu. În mediul apos, între componente se produce o reacţie chimică de neutralizare, cu degajare de bioxid de carbon, făcând mai plăcută administrarea unor substanţe active.

3. ***Pachetul*** este o formă dozată de administrare a pulberilor. Pulberea cântărită se introduce într-un plicuşor de hârtie. Pachetul poate conţine una sau mai multe substanţe active înglobate sau nu în excipient - o pulbere inertă ca lactoza, amidon. Greutatea unui pachet este obişnuit în jur de 1 g dar poate ajunge şi până la 10 g când este o pulbere mai densă. Nu se administrează sub această formă, pulberi higroscopice şi delicvescente, cu gust neplăcut sau iritante ale mucoasei gastrice. Este de preferat ca pachetul să fie din hârtie cerată.

4. ***Capsula amilacee*** sau caşeta este formată din două căpăcele de amidon, de formă discoidală, ce se cuplează pentru a forma o cutie în care se închide substanţa activă. Există patru dimensiuni de caşete putând conţine 0,25, 0,5, 0,75 şi 1 g pulbere. Sub această formă se administrează substanţe cu gust sau miros neplăcut. Nu se vor administra sub această formă medicamente higroscopice sau iritante ale mucoasei gastrice deoarece aceste

Scanned with OKEN Scanner

capsule se dezagregă la nivelul stomacului.

5. ***Capsula gelatinoasă*** este constituită din gelatină sau substanţe sintetice ca metilceluloza, derivaţi ai acidului alginic, de consistenţă flexibilă sau rigidă, de formă ovoidă sau sferică (perle), sau cilindrică (operculată), de capacitate de la 0,25 la 5 g. Sunt utile pentru administrarea medicamentelor cu gust sau miros neplăcut sau iritante ale mucoasei gastrice. Aceste capsule pot fi gastro-solubile sau entero-solubile atunci când sunt tratate la exterior cu soluţie diluată de fenol, salol, toluol, cheratină etc. Sub această formă pot fi administrate şi pulberi higroscopice şi substanţe lichide (ex. Vit. A palmitat - în perle, Cloramfenicol - în capsule operculate).

6. ***Spansulele*** sunt capsule operculate în care se găseşte un amestec de granule sau microdrajeuri unele solubile în lichidul stomacal altele în lichidul intestinal. Ele pot conţine granule sau microdrajeuri cu o singură substanţă dar care este eliberată la intervale diferite sau la nivele diferite, sau mai multe substanţe care sunt eliberate la acelaşi nivel sau la nivele diferite.

7. ***Comprimatul*** este o formă farmaceutică solidă, discoidală, plată sau biconvexă, obţinută prin presarea pulberilor medicamentoase uscate, cu sau fără adaos de ingrediente care să faciliteze aderarea particulelor de pulbere. Greutatea variază între 0,1-1 g (ex. comprimate cu Vit. C).

8. ***Comprimate "depozit"***. Pe lângă posibilitatea de retardare chimică (prelungirea acţiunii prin modificarea structurii chimice a substanţei active), există posibilitatea retardării galenice, prin condiţionare concepută special în acest scop. Aceste comprimate din pulbere activă amestecată cu excipienţi cedează substanţa activă lent, constant, acţiunea putând fi de 10-12-24 ore (ex. Nitromint retard - comprimate "depozit" cu nitroglicerină).

9. ***Comprimate efervescente*** au un adaos de substanţe care produc, în contact cu apa, efervescenţă, ca şi la pulberea efervescentă (ex. Calciu efervescent).

10. ***Liocurile*** (numite şi liofilizate orale) sunt asemănătoare comprimatelor. Se obţin prin evaporarea în vid, la temperatură joasă a unui amestec de agenţi farmacologic activi cu substanţe gumoase şi zaharuri în soluţii concentrate. Rezultă o formă farmaceutică friabilă, care se dizolvă aproape instantaneu în apă sau la administrarea subligual (ex. Sermion Lyoc: nicergolină).

11. ***Drajeurile*** sunt comprimate acoperite cu unul sau mai multe straturi protectoare pentru mascarea gustului sau mirosului neplăcut al substanţei

active, sau pentru protejarea substanţei active de acţiunea agenţilor externi sau protejarea mucoasei gastrice de efectul iritant al medicamentului. În unele cazuri se condiţionează sub această formă medicamente care sunt distruse în mediul acid de către acţiunea secreţiei stomacale (ex. Viplex, drajeuri cu complex polivitaminic).

12. ***Drajeuri stratificate,*** conţin mai multe componente active separate între ele pentru a se evita amestecurile incompatibile sau se realizează produse cu cedare diferită şi deci cu acţiune prelungită (ex. Mexase, drajeuri stratificate care conţin mai multe substanţe indicate în diverse tulburări digestive).

13. ***Tableta*** este o formă solidă, plată, friabilă, cu un procent mare de zahăr şi lactoză, de greutate variabilă, între 0,5-1 g (ex. Cavit 9 forte).

14. ***Ciocolata medicamentoasă*** este asemănătoare tabletei şi este utilă pentru administrarea substanţelor cu gust sau miros foarte neplăcut (ex. Ciocolax, purgativ).

15. ***Pilula*** de formă sferică, de consistenţă tare, greutatea variind între 0,2-0,3 g. Suprafaţa se acoperă cu o pulbere inertă sau cu pelicule gastro-solubile sau entero-solubile. Pilulele se prepară în farmacie la prescripţia medicului.

16. ***Granulatele*** sunt fragmente vermiculare, cilindrice sau sferice constituite din agregate de pulberi medicamentoase cu zahăr, amidon, gumă arabică, sirop, aromatizanţi şi eventual coloranţi. Deoarece nu asigură o repartizare exactă a substanţei active în doze unitare, nu se administrează sub această formă substanţe toxice. Se administrează cu lingura sau linguriţa (ex. Calciu granulat). – cafea instant –

17. ***Granulate efervescente*** au în plus faţă de granulatele simple acid citric sau acid tartric şi bicarbonat de sodiu sau de potasiu, care în mediu apos produc efervescenţă.

18. ***Speciile*** sunt preparate farmaceutice obţinute din amestecuri de plante sau părţi de plante, uscate şi mărunţite, care se folosesc sub formă de infuzii sau decocturi, în proporţie de 4-6 g % (ex. *Species pectorales*, folosite sub formă de infuzie sau decoct în scop expectorant.

B. Forme medicamentoase administrate la nivelul mucoasei bucale şi faringo-bronşice

Medicamentele administrate pe aceste căi sunt destinate tratamentului

Scanned with OKEN Scanner

local al infecţiilor buco-faringiene şi traheo-bronşice.

a) Forme medicamentoase lichide

Ca vehicule se pot folosi:

- apa distilată, care este un bun solvent pentru numeroase substanţe dar soluţiile apoase administrate local pe mucoasa bucală trec repede către faringe;
- glicerolul, produce soluţii dense, vâscose, favorizând un contact prelungit al substanţei active cu mucoasa. În concentraţie de peste 50% produce senzaţie de arsură pe suprafaţa mucoasei;
- glicolii şi derivaţii lor sunt buni solvenţi pentru multe substanţe medicamentoase şi cu bună toleranţă locală;
- alcoolul de 50°-60° are acţiune antiseptică însoţită de uşoară acţiune astringentă şi analgezică; la 70° precipită albuminele cu formarea unei pelicule izolatoare, având o acţiune antiseptică de suprafaţă; la 95° este deshidratant şi iritant;
- soluţii extractive ca infuzia, decoctul se folosesc singure sau ca excipient pentru alte substanţe active.

1. ***Gargarisme*** sau spălături bucale sau "apa de gură", sunt forme lichide care după întrebuinţare se expulzează fără să fie înghiţite. Pot fi sub formă concentrată şi se diluează în momentul întrebuinţării sau sunt gata preparate pentru întrebuinţare. Pentru a se diferenţia de soluţiile pentru uz intern, se colorează cu un colorant potrivit (ex. preparatul Gargarism).

2. ***Duşuri buco-faringiene*** sunt soluţii apoase administrate în jet sub presiune, cu ajutorul unui dispozitiv adecvat (pară de cauciuc, seringă, canulă pusă în legătură cu un irigator).

3. ***Colutorii*** sunt soluţii de consistenţă siropoasă, vâscoasă, pentru badijonarea cavităţii bucale, gingiilor, faringelui. Excipientul este un amestec hidroglicerinat. Aceste soluţii formează un înveliş protector ce favorizează contactul mai prelungit al substanţei medicamentoase cu mucoasa pe care au fost aplicate (ex. Glicerină boraxată 10%).

4. ***Pulverizaţii*** sunt soluţii medicamentoase administrate la nivelul cavităţii bucale cu ajutorul unui pulverizator (sub formă de "spray"), dând posibilitatea să se acopere rapid, uniform şi uşor întreaga suprafaţă a cavităţii bucale (ex. Codecam, util în amigdalite, faringite).

5. ***Inhalaţii*** sunt soluţii medicamentoase folosite în afecţiunile căilor respiratorii superioare, ce se obţin prin solvirea substanţelor active în apă

Scanned with OKEN Scanner

fierbinte (70°C), ceea ce determină volatilizarea sau includerea principiilor medicamentoase în vapori de apă ce se inhalează (ex. preparatul Inhalant).

6. ***Aerosolii*** sunt soluţii medicamentoase ce conţin substanţa activă pulverizată în particule foarte fine de 1/100 microni, având ca excipient apa, alcoolul, amestec hidroalcoolic, glicerina, glicoli. Prin intermediul unui atomizor soluţia este dispersată în aer în picături de aproximativ 5 microni, ajungând până la alveole unde se depun (ex. Astmopent: flacon presurizat dozat, pentru aerosoli - 750 μg orciprenalină/doză).

b). Forme medicamentoase solide

1. ***Comprimate sublinguale*** sunt forme solide ce se dizolvă în gură (se sug) şi permit trecerea substanţei active în sânge evitând bariera gastro-intestinală şi hepatică (ex. comprimate cu Nitroglicerină).

2. ***Comprimate pentru gargară*** se dizolvă în solvent în momentul folosirii, pentru gargară.

3. ***Trochiştii*** sunt forme solide discoidale, aromatizate şi colorate. Excipientul este format dintr-o pastă de zahăr şi gumă arabică prelucrată cu sirop, glucoză sau soluţie de sorbitol, permiţând eliberarea treptată, lentă a substanţei active în cavitatea bucală. Se menţin în gură, nu se înghit (ex. Faringosept).

4. ***Conuri dentare*** sunt forme speciale folosite în stomatologie, care conţin substanţe anestezice etc. (ex. Apernil, conuri anestezice pentru tratamentul alveolitelor).

5. ***Pasta de dinţi*** este destinată întreţinerii igienei cavităţii bucale şi curăţirii dinţilor, producând şi o înviorare a irigaţiei sanguine a gingiilor. Conţine substanţe abrazive (carbonaţi de calciu, magneziu, hidroxid de aluminiu), detergenţi (laurilsulfat), aglutinanţi (glicerogel de amidon), aromatizanţi (mentol, uleiuri volatile diverse), conservanţi, dezodorizante, coloranţi, antiseptice, edulcoranţi (miere, zahăr, glicerină).

C. Forme medicamentoase destinate căii conjunctivale

1. ***Colirul*** sau soluţia oftalmică are ca vehicul apa distilată şi sterilizată sau uleiul de floarea soarelui neutralizat şi sterilizat, util pentru substanţele insolubile în apă sau când se urmăreşte o rezorbţie lentă. Astfel, colirul se poate prezenta ca o soluţie simplă, clară sau soluţie coloidală, suspensie,

Scanned with OKEN Scanner

emulsie. Trebuie să fie la un pH apropiat de cel al secreţiei lacrimale, să nu fie iritant, să fie limpede, să nu conţină impurităţi. Obişnuit, în farmacii, colirul se prepară în cantităţi mici (5-20 g), pentru o durată de cel mult 30 zile; există şi colir preparat pe cale industrială (ex. Colir cu sulfacetamidă).

2. ***Unguentul oftalmic*** sau ***colir moale***, are o consistenţă moale, este steril, se topeşte repede şi difuzează uşor pe suprafaţa mucoasei oculare, prin clipire. Trebuie să adere de mucoasa oculară, să aibă o reacţie pe cât posibil neutră, să nu reacţioneze cu secreţia lacrimală, să nu fie iritant.

3. ***Microtablete oftalmice*** sunt de dimensiuni mici având diametrul de 3 mm şi greutatea de câteva centigrame, foarte subţiri. Se aplică pe mucoasa oculară şi se solubilizează repede în lichidul lacrimal. Sunt pe bază de gelatină, transparente, uşor colorate, sterile. Se administrează în sacul conjunctival unde se solubilizează.

4. ***Ocusert*** este o formă farmaceutică de formă lenticulară conţinând substanţe active înglobate în gelatină şi care se aplică asemănător lentilei de contact.

D. Forme medicamentoase administrate pe calea auriculară

1. ***Picături auriculare*** sunt soluţii folosite pentru tratamentul local (soluţii simple, emulsii, suspensii), excipientul fiind apa sau uleiul vegetal, glicerolul, glicolii. La soluţiile apoase se pot adăuga conservanţi. Soluţiile uleioase nu se administrează în otitele supurate deoarece uleiul împiedică drenarea supuraţiilor şi nu se poate păstra un timp mai îndelungat (poate suferi un proces de oxidare). Se administrează cu picurătorul (ex. Boramid, pentru otite medii).

2. ***Bujiuri auriculare*** sau creioane auriculare, sunt forme solide, alungite ca nişte bastonaşe. bătute de urechi

E. Forme medicamentoase pentru calea nazală

a). Forme medicamentoase lichide

1. ***Picături nazale*** sunt soluţii apoase, uleioase, emulsii, suspensii folosite în scop antiinfecţios, antiseptic, anestezic, vasoconstrictor, antialergic, antiinflamator. Soluţiile apoase curg repede spre faringe şi opresc pentru o perioadă scurtă de timp mişcările cililor. Soluţia izotonă de clorură de sodiu 0,9% permite mişcarea normală a cililor şi nu provoacă vasodilataţie. Alcoolul,

Scanned with OKEN Scanner

glicerolul şi glicolul sunt toleraţi de mucoasa nazală numai la concentraţii până la 10%; peste această concentraţie produc senzaţia de durere şi efect caustic (alcool, glicerol). Uleiurile vegetale opresc mişcările cililor şi nu se amestecă cu mucusul, de aceea se vor folosi numai ca emulsii (ex. Rinofug, soluţie apoasă; Mentorin, soluţie uleioasă).

2. ***Pulverizaţii nazale*** (spray), sunt soluţii medicamentoase administrate sub presiune.

3. ***Spălături nazale*** sunt soluţii diluate şi administrate cu para de cauciuc sau cu irigatorul.

b). Forme medicamentoase moi

1. ***Unguentul nazal*** este forma medicamentoasă care conţine substanţa activă înglobată într-un excipient gras (vezi unguentul pentru administrare cutanată).

c). Forme medicamentoase solide

1. ***Pulberi pentru prizat nazal***, se administrează fie pentru tratament local, fie pentru tratament general (ex. pulbere de retrohipofiză). Pulberea de prizat se aspiră uşor pe nas ca să nu ajungă în faringe.

2. ***Bujiuri nazale*** (creioane nazale) sunt asemănătoare acelora pentru administrare pe calea auriculară şi uretrală (ex. Zefir, decongestiv şi antiseptic nazal).

F. Forme medicamentoase administrate pe calea intrarectală

1. ***Clismele*** sunt soluţii apoase sau uleioase administrate în scop evacuator, pentru administrarea de medicamente sau de substanţe radio-opace (sulfat de bariu) în scop de diagnostic.

Clisma evacuatoare se poate face cu apă fiartă şi răcită la 36°C, la care se poate adăuga glicerol 10%, soluţie de săpun până la 4%, mucilagiu 20%. Volumul de lichid este de la 500 la 1500 ml.

Clisma medicamentoasă are un volum de 100-150 ml şi pentru a fi reţinută i se adaugă 5 picături de tinctură de opium sau alcool benzilic. Când conţine substanţe iritante, se adaugă un mucilagiu în proporţie de 20%.

Clismele se administrează cu irigatorul. Clismele medicamentoase şi în scop diagnostic se administrează totdeauna după o clismă evacuatoare.

2. ***Supozitoarele*** sunt forme solide, friabile, fuzibile la temperatura corpului, de formă conică sau cilindrică terminată cu un con, de greutate 3 g

Scanned with OKEN Scanner

pentru adult, 2 g pentru copil şi 1 g pentru sugar. Excipientul este untul de cacao, glicero-gelatina sau derivaţi sintetici (ex. esteri ai glicerolului cu acizi graşi proveniţi din distilarea parafinelor, esteri ai acidului stearic etc.). Alegerea excipientului se face în funcţie de proprietăţile fizico-chimice ale componentelor, de acţiunea şi scopul terapeutic urmărit. Când nu este indicat un anumit excipient se preferă gliceridele sintetice (ex. Supozitor cu glicerină; Fenilbutazonă, supozitoare).

G. Forme medicamentoase administrate pe calea vaginală şi uretrală

a) Forme medicamentoase lichide

1. ***Spălături vaginale*** şi ***uretrale*** folosesc ca excipient apa sau apă cu un procent mic de alcool, în care se introduc substanţele active.

2. ***Pulverizaţii*** (spray), sunt o modalitate de administrare a soluţiei medicamentoase în jet sub presiune pătrunzând în toate pliurile mucoasei vaginale.

b). Forme medicamentoase solide

1. ***Ovule*** sau ***globule vaginale***, sunt forme de consistenţă solidă sau semisolidă, de formă ovoidală, de greutate 4-6 g când excipientul este untul de cacao sau 10-15 g când excipientul este glicero-gelatina, gel de agar sau excipienţi sintetici. Sub acţiunea temperaturii corpului şi a secreţiilor vaginale, ovulele se topesc sau se dizolvă eliberând substanţa activă (ex. Ovestrol, ovule ce conţin un estrogen de sinteză şi sulfatiazol).

2. ***Comprimate vaginale*** sunt forme solide ovoide sau cilindrice uneori uşor efervescente sau spumogene care se dezagregă foarte repede în mediul vaginal eliberând substanţa activă (ex. Metronidazol, comprimate vaginale, util în uretrita şi vaginita cu Trichomonas vaginalis, lambliază).

3. ***Randelul*** este o formă farmaceutică a cărui denumire provine de la numele primului spermicid comercializat ca preparat tipizat (Randells). Spre deosebire de comprimatul vaginal, randelul este friabil şi conţine substanţe care modifică pH-ul intravaginal.

4. ***Bujiuri*** sau creioane medicamentoase, astăzi puţin folosite, sunt forme solide cu aspect de bastonaşe, lungi de 6-10 cm, cu diametrul de 2-6 mm. Se administrează atât vaginal cât şi uretral.

Scanned with OKEN Scanner

H. Forme medicamentoase pentru administrare cutanată

a) Forme lichide

1. ***Loţiunea*** este o soluţie sau suspensie de pulberi medicamentoase având ca excipient apa sau un amestec hidro-alcoolic. Se aplică pe piele fără fricţionare.

2. ***Pulverizaţii*** (spray) sunt soluţii sau suspensii medicamentoase administrate sub presiune, având avantajul că se dispersează omogen pe toată suprafaţa expusă şi pătrund în toate pliurile cutanate.

3. ***Mucilagiile*** (vezi la formele medicamentoase administrate pe cale orală).

4. ***Oţetul medicamentos*** este o formă lichidă care are ca excipient o soluţie apoasă de acid acetic (cu o concentraţie de 6% acid acetic), în care este dizolvată substanţa activă. Când conţine uleiuri volatile poartă denumirea de oţet aromatic. Se administrează sub formă de frecţii (ex. preparatul din farmacii, Oţet aromatic).

5. ***Spirtul*** (vezi la formele medicamentoase cu administrare orală). Se aplică prin fricţionare, ceea ce explică în parte efectul (ex. preparatul Carmol).

6. ***Glicereul*** are ca excipient glicerina în care se dizolvă substanţe active (ex. antiseptice dezinfectante, anestezice locale).

7. ***Linimentul*** este o formă medicamentoasă lichidă sau semisolidă (soluţii, emulsii, suspensii, geluri). În compoziţia lor intră de obicei alcool, săpun, uleiuri grase, uleiuri eterice şi alte componente. Linimentele emulsii şi suspensii vor avea menţionate pe etichetă "a se agita înainte de întrebuinţare".

b). Forme semisolide

1. ***Unguentul*** este o formă medicamentoasă moale pentru aplicare pe tegumente sau mucoase, în scop protector sau curativ. Unguentul de protecţie este folosit împotriva unor agenţi externi care ar produce dermatoze (ex. Unguent de protecţie hidrofob, cu ulei de siliconă), sau pentru îngrijirea pielii sănătoase (preparate cosmetice). Unguentul medicamentos conţine substanţa activă înglobată în excipient în proporţie de până la 20%. Ca excipient se folosesc substanţe grase de natură vegetală, minerală sau sintetică (vezi tabelul I).

Alegerea excipientului se face după proprietăţile fizico-chimice ale substanţelor active şi după scopul urmărit (protector sau curativ şi deci,

Scanned with OKEN Scanner

penetrabilitatea în tegumente).

După puterea de penetrabilitate se diferenţiază trei grupe de excipienţi:

- cu penetrabilitate slabă (lanolină, vaselina, polietilenglicolii) servind pentru unguentele de suprafaţă, protectoare;
- cu penetrabilitate medie (grăsimile vegetale), cu ajutorul cărora substanţa activă pătrunde până la nivelul dermului;
- cu penetrabilitate importantă (excipient ulei/apă cu emulgator anioactiv - laurilsulfat de sodiu, cetilsulfat de sodiu), care permit pătrunderea substanţei active până la hipoderm şi în sistemul circulator, numit şi unguent transtegumentar. Aplicarea unguentului se poate face prin ungere, fricţiune, ultrasunet (ex. Unguent cu tetraciclină, Cutaden, Ultralan etc).

Tabel I. Excipienţi folosiţi la prepararea unguentelor.

Originea	Lichizi	Semisolizi	Solizi
Minerală	Ulei de vaselină Ulei de parafină	Vaselina	Parafina Stearina Bentonita
Vegetală	Ulei de floarea soarelui Ulei de măsline Ulei de arahide hidrogenat	Ulei de ricin hidrogenat	Untul de cacao Amidonuri Ulei de ricin hidrogenat Pectine Alginaţi
Animală	Untura de peşte	Grăsimea de porc Lanolina	Ceara albă Ceara galbenă Cetaceul Colesterol Gelatina
Sintetice	Glicerina Trietanolamina Metilceluloza Tweenul Spanul	Siliconele	Carbopoli

2. ***Cremele*** sunt preparate medicamentoase sau cosmetice din grupa unguentelor care conţin o cantitate mare de apă (cel puţin 20%) în lanolină (ex. Fluocinolon N, cremă, asociere dintre un derivat cortizonic şi un antibiotic).

Scanned with OKEN Scanner

3. ***Pomada*** este un preparat medicamentos sau cosmetic, variantă a unguentului, folosit în special pentru ungerea părului. Conţin substanţe active înglobate în excipienţi ca lanolina, cetaceu, cu eventual adaus de ceară, coloranţi şi substanţe aderante (ex. Fluocinolon N, pomadă).

4. ***Pasta*** este tot o varietate de unguent care are o consistenţă mai tare, deoarece conţine o cantitate mare de pulberi medicamentoase insolubile (cel puţin 50%) sub formă de suspensie foarte fină dispersată în excipient. Excipientul poate fi apa, apă-alcool, eventual o cantitate mică de substanţă grasă. Nu se topesc la temperatura corpului şi prin întindere pe piele formează un strat protector (ex. Pasta cu apă ce conţine cantitate mare de oxid de zinc).

5. ***Săpunurile*** sunt preparate de consistenţă moale sau tare, obţinute din sărurile alcaline ale acizilor graşi amestecate cu substanţe active (ex. săpun cu sulf, săpun gudronat).

6. ***Cataplasma*** conţine pulberi vegetale (de in, muştar, amidon) amestecate cu apă, rezultând o formă de consistenţă moale care se aplică pe piele în scop emolient, revulsiv, decongestiv.

c). Forme solide

1. ***Pudrele*** sunt pulberi fine şi uscate constituite din una sau mai multe substanţe medicamentoase, la care se adaugă sau nu excipienţi - o pulbere inertă (ex. Neobasept pulbere).

2. ***Creioane caustice*** sunt preparate solide ce conţin substanţe caustice şi care au forma unor bastonaşe cilindrice lungi de 5 cm şi diametrul de 3-5 mm (ex. Creioane de nitrat de argint, pentru cauterizarea plăgilor cu tendinţă la atonie).

3. ***Ceratele*** au ca excipient ceara sau produse de sinteză asemănătoare şi parafina. Sunt întrebuinţate în scop de protecţie sau cosmetic (ex. ceratul pentru buze).

4. ***Emplastrul*** este constituit din săpunuri, rezine, ceruri, substanţe grase, cauciuc şi substanţe active, având acţiune protectoare împotriva agenţilor externi şi o acţiune antiseptică, cheratolitică, astringentă sau analgetică. Amestecul se aplică pe o pânză, în strat de 1 mm. Pânza poate fi perforată pentru aerisirea pielii şi drenarea secreţiilor plăgilor. Se prezintă fie ca mase omogene rulate în magdaleoane, solide la temperatura camerei, plastice şi aderente la piele, fie rulouri de ţesături textile acoperite cu mase de emplastru într-un strat gros de aproximativ 1 mm. Emplastrele ce se aplică pe plăgi trebuie să fie sterile (ex. Romplast). Sunt şi "emplastre lichide" sau lichide adezive - soluţii de rezine, cclofoniu, mastix, cauciuc, poliacrilaţi, asociate sau nu cu substanţe active, care aplicate pe tegumente aderă

Scanned with OKEN Scanner

puternic formând o peliculă adezivă elastică. Pot fi aplicate pe țesături pentru fixarea pansamentelor. Îndepărtarea de pe tegumente a pansamentelor fixate cu această soluție se face prin tamponare cu benzină (ex. Mastisol).

J. Forme medicamentoase administrate parenteral

Calea parenterală servește la administrarea substanțelor active prin injectare sau implantare.

a). Forme medicamentoase lichide

1. ***Soluția injectabilă*** este o soluție medicamentoasă care trebuie să aibă un grad de puritate cât mai ridicat, sterilă, apirogenă. Prin filtrare și sterilizare se îndepărtează impuritățile din soluție și microorganismele. Pentru depirogenare (îndepărtarea substanțelor producătoare de febră) se folosesc diferite metode fizico-chimice (substanțele pirogene fac parte din grupa lipopolizaharidelor cu moleculă mare, conțin proporții variabile de sulf sau fosfor și au structură de micelii, lipsite de proteine și aclzi nucleici).

Ca solvenți se folosesc apa distilată sau bidistilată, uleiuri vegetale, solvenți sintetici, foarte rar solvenți anhidri (ex. propilenglicol). Soluțiile uleioase se injectează numai intramuscular. Soluțiile pentru administrare intramusculară sau subcutanată trebuie să fie pe cât posibil izotone și la un pH 7,3. Pe calea intravenoasă se pot administra și soluții ușor alcaline și hipertone (soluțiile hipertone date i.m. sau s.c. produc edeme, reacții inflamatoare, necroze). Nu se injectează pe cale intravenoasă soluțiile uleioase. Prin condiționare adecvată se pot obține soluții injectabile cu acțiune prelungită. Se folosesc solvenți anhidri, miscibili cu apa sau cu uleiul, sau soluții coloidale, soluții de macromolecule (gelatină, carboximetilceluloză sodică, polisorbați, polivinilpirolidona, alginat de sodiu, dextran). Acestea intervin întârziind cedarea substanței active la locul de administrare.

Soluția injectabilă este condiționată în fiole sau flacoane pe care se notează cantitatea de substanță activă sau concentrația soluției și câți ml conține (ex.: Neoxazol, soluție apoasă injectabilă 40%; Vitamina D_2, soluție uleioasă injectabilă în fiole de 400.000 U.I. și 600.000 U.I.)

2. ***Perfuziile*** sunt soluții sterile, apirogene care se administrează intravenos, mai rar subcutanat, în cantități mari, de la 100 ml până la câțiva litri. Se condiționează în flacoane sau pungi de plastic. Se întrebuințează pentru restabilirea echilibrului electrolitic, ca înlocuitor de plasmă, pentru introducerea unor medicamente care se elimină prea repede, în scop nutritiv când alimentarea nu se poate face pe cale normală (ex. Aminosolut L-10/1000).

Scanned with OKEN Scanner

3. ***Suspensiile injectabile*** sunt soluţii apoase sau uleioase care ca şi soluţia injectabilă trebuie să fie preparate în condiţii de asepsie. Substanţa activă trebuie să fie foarte fin pulverizată (în jur de 10 microni), să treacă prin acul de seringă nr.16. Înainte de injectare se agită 1-2 minute ca să apară de un aspect omogen, fără reziduri pe fundul fiolei sau al flaconului (ex. Efitard). Se pot condiţiona sub această formă şi suspensii de microcristale cu solubilitate mică în ţesuturi şi cu efect retard (ex. preparatele de insulină cu acţiune semilentă sau lentă).

4. ***Emulsiile injectabile*** trebuie să îndeplinească aceleaşi condiţii ca şi soluţiile injectabile (puritate, sterilitate, apirogenitate) iar prin agitare să capete un aspect omogen. Există şi emulsii de lipide perfuzabile, administrate în scop nutritiv.

b). **Forme medicamentoase solide**

1. ***Pulberea uscată***, ambalată în flacoane şi destinată preparării "ex tempore" de suspensii sau soluţii injectabile. Trebuie să se amestece cu solventul sau agentul suspendant uniform, în 20 secunde, la o uşoară agitare. Ca solvent sau suspendant se foloseşte apa distilată, soluţie cloruro-sodică 0.9% şi alţi solvenţi. Unele medicamente necesită solvenţi sau suspendanţi speciali, care se livrează împreună cu medicamentul (ex. Hemisuccinat sodic de prednisolon, pulbere sterilă, este livrat cu solvent special).

2. ***Produse liofilizate*** pentru soluţie injectabilă. Liofilizarea este modalitatea cea mai avantajoasă de condiţionare şi administrare a unor produse instabile sub formă de soluţie (extracte de organe, seruri, vaccinuri, antibiotice, preparate de sânge, unele anestezice). Deoarece pentru deshidratarea produselor se foloseşte acţiunea concomitentă a vidului şi a temperaturii joase, de -75°C, procedeul permite:

- deshidratarea unor produse termolabile pe care uscarea obişnuită prin încălzire le-ar degrada;
- liofilizarea în straturi a substanţelor incompatibile;
- liofilizarea emulsiilor la stare uscată care, la amestecarea cu apă distilată dă emulsia corespunzătoare.

Produsele capătă stabilitate mare (pot fi conservate mai mult de 2 ani) şi se dizolvă rapid datorită structurii poroase ce favorizează suprafaţa mare de contact cu solventul (ex. ACTH, pulbere liofilizată, în flacoane, pentru prepararea de soluţii injectabile).

3. ***Comprimate pentru implante*** (pelete), sunt comprimate de formă sferică sau discoidală, sterile, ce se introduc subcutan. Asigură o acţiune prelungită, de zile sau săptămâni (ex. comprimate cu dietilstilbestrol, preparat

Scanned with OKEN Scanner

estrogenic cu acţiune intensă şi de lungă durată).

III. DOZE ŞI UNITĂŢI DE MĂSURĂ

A. Dozele medicamentoase

Doza este cantitatea de medicament care produce un anumit răspuns din partea organismului. Stabilirea dozelor este importantă la redactarea unei prescripţii, la instituirea unui tratament sau la experimentarea unei substanţe medicamentoase.

Stabilirea dozei depinde de vârstă, greutatea şi sexul bolnavului, farmacocinetica medicamentului, natura bolii precum şi de factori mai deosebiţi cum sunt obişnuinţa, toleranţa, eufomania sau idiosincrazia.

În funcţie de situaţie (farmacoterapie sau experimentare farmacodinamică) deosebim mai multe tipuri de doze.

(1). Doze întâlnite în terapie

a). ***În funcţie de efectul terapeutic***

1. **Doza minimă terapeutică** = cea mai maică cantitate de medicament care provoacă efecte terapeutice;

2. **Doza maximă terapeutică** = cantitatea cea mai mare de medicament care poate da efecte terapeutice fără a provoca efecte toxice;

3. **Doza toxică** = cantitatea de medicament ce depăşeşte efectul terapeutic şi la care apar fenomene secundare care primejduiesc funcţiile diverselor organe sau chiar a organismului întreg;

4. **Doza letală** = cantitatea de medicament care provoacă moartea individului la care s-a administrat substanţa.

Diferenţa dintre doza minimă terapeutică şi doza maximă terapeutică se numeşte ***latitudine terapeutică***.

5. **Doza optimă** = cantitatea de medicament care provoacă efectele terapeutice cele mai bune.

b). ***În funcţie de modul de administrare***

1. **Doza parţială** = cantitatea de substanţă administrată pentru o dată subiectului;

2. **Doza pe zi** (pro die) = reprezintă suma dozelor parţiale din 24 ore;

3. **Doza totală** = reprezintă suma dozelor parţiale de pe durata unui întreg tratament;

4. **Doza de atac** = doza administrată la începutul unui tratament pentru

Scanned with OKEN Scanner

a obţine o concentraţie mai rapidă şi mai mare; reprezintă de regulă 1/3 sau 1/4 din doza totală;

5. **Doza de întreţinere** = doza administrată pentru menţinerea unui efect terapeutic şi a unei concentraţii eficiente a medicamentului în organism;

6. **Doza unică** = doza administrată o singură dată în tot tratamentul;

7. **Doza de depozit** = doza unică dar cu efect prelungit (zile, săptămâni, luni) în funcţie de modul în care s-a conceput retardarea difuziunii substanţei medicamentoase.

Dozele maxime pentru o dată şi pentru 24 de ore pentru medicamentele admise oficial sunt prevăzute în farmacopee.

c). ***În funcţie de vârstă***

1. **Doza pentru copil** - particularităţile fiziologice ale organismului copilului, conţinutul diferit în apă şi volumul de distribuţie diferit fac deosebit de importantă alegerea corectă a dozei pentru copii. De regulă, se recomandă ca dozarea medicamentelor în pediatrie să se facă nu în funcţie de greutatea corporală ci în funcţie de suprafaţa corporală, calcul care se face folosind nomograme special concepute pentru aceasta. Totuşi se mai utilizează şi alte formule ce ţin seama de vârstă şi/sau greutatea copilului. Redăm câteva dintre ele:

$$\frac{virsta\ ani}{virsta\ ani + 12} \times doza\ adultului$$

$$\frac{virsta\ luni}{150} \times doza\ adultului$$

$$\frac{greutatea\ copilului}{75} \times doza\ adultului$$

Vârsta	factor doza
0 - 1 an	1,8
1 - 6 ani	1,6
6 - 10 ani	1,4
10 - 14 ani	1,2
adult	1

Trebuie însă reţinut faptul că sugarii şi copii nu sunt miniaturi ale adultului, că echipamentul enzimatic la copii nu este pe deplin dezvoltat şi că metabolismul medicamentelor este uneori incomplet. Introducerea în terapeutica infantilă (mai ales la sugari) a unui medicament nou nu se va face prin aplicarea standard a uneia din formulele de mai sus, ci cu extremă prudenţă deoarece se pot produce accidente chiar la dozele reieşite din calcul (ex. accidentele observate la cloramfenicol când a fost administrat la nou-

Scanned with OKEN Scanner

născuţi, care au echipamentul enzimatic al glucuronoconjugării nedezvoltat).

2. Doza pentru bătrâni (de peste 60 ani), se calculează micşorând cu 1/3 sau 1/2 doza adultului.

(2). Doze folosite în experimentarea medicamentelor

1. **Doza eficace 50%** = doza la care 50% din animale prezintă un anumit efect farmacodinamic (DE_{50}).

2. **Doza letală minimală** = doza la care 5% din animale mor (DL_{05}).

3. **Doza letală medie** = doza la care mor 50% din animale sau la care 50% din animale supravieţuiesc (DL_{50}).

4. **Doza letală absolută** = doza la care 100% din animale mor (DL_{100}).

Pentru calcularea acestor doze, se administrează mai multe doze la mai multe loturi de animale şi se urmăreşte fie efectul farmacodinamic, fie letalitatea. Calculele se fac prin formule sau cu ajutorul reprezentării grafice.

Raportul DL_{50}/DE_{50} este numit **indice terapeutic (IT) sau factor relativ de securitate.**

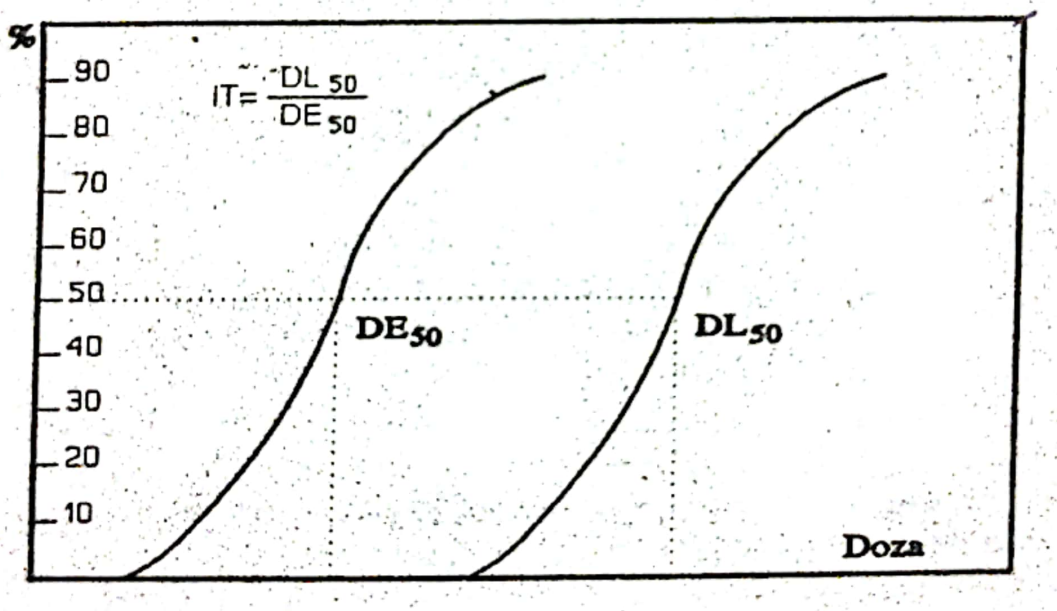


Fig.1. Reprezentarea grafică a indicelui terapeutic.

Când valoarea raportului depăşeşte cifra 10, substanţa studiată poate fi utilizată în terapeutică în doze medii fără pericol. La un IT mai mic decât 10, substanţa se va administra numai dacă are efecte farmacodinamice nete şi nu sunt alte preparate mai puţin toxice. În acest caz administrarea cere o prudenţă sporită. Raportul respectiv îşi menţine valoarea numai în cazul în care curbele după care se stabilesc DE_{50} şi DL_{50} sunt paralele.

Scanned with OKEN Scanner

B. Unităţi de măsură utilizate la prepararea şi administrarea medicamentelor

În funcţie de forma medicamentoasă, de activitatea farmacodinamică şi de toxicitatea substanţelor ce sunt prescrise, se pot utiliza două feluri de unităţi de măsură: unităţi precise şi unităţi aproximative.

1. **Unităţi precise**, folosite de către farmacist la prepararea reţetei. Pentru măsurători precise se utilizează sistemul metric care reprezintă un sistem zecimal utilizat în toată lumea ştiinţifică: pentru greutate, unitatea de referinţă este gramul; toate cantităţile de medicament ce se vor scrie în reţetă vor fi raportate la gram (deci, corect se va scrie 0,008 g şi nu 8 mg). Redăm mai jos submultiplii gramului:

1	g = .gram	
0,1	g = $.10^{-1}$ g =	decigram
0.01	g = $.10^{-2}$ g =	centigram
0,001	g = $.10^{-3}$ g =	miligram
0,000001	g = $.10^{-6}$ g =	microgram (înlocuieşte gamma)
	= $.10^{-9}$ g =	nanogram (ng)
	= $.10^{-12}$g =	picogram (pg)

Concentraţiile soluţiilor medicamentoase se pot exprima în cantitatea de substanţă activă la % sau la 10^{-3}; adnotarea "p" dată de o cifră semnifică numărul de părţi de substanţă în greutate, exemplu: pulberea Dover conţine

1 p Pulbere Ipeca
1 p Pulbere opium
8 p Lactoză

Pentru volum, unitatea de referinţă este mililitrul (1 ml = 1 cm^3); un alt mod de a prescrie volume mici este picătura dar aici trebuie ţinut seama că dimensiunile ei depind de lichidul respectiv, de greutatea specifică, de temperatură, de vâscozitate şi de mărimea orificiului picătorului. De aceea se utilizează aşa numitul picător oficinal care dă picături de calibru fix, deoarece are un diametru bine stabilit (diametrul exterior de 0,3 mm iar cel interior de 6 mm). Acest picător oficinal trebuie să dea 20 picături la 1 ml apă distilată la temperatura de 15°C; se admite în general că:

- 1 g apă distilată	= XX	picături
- 1 g tinctură	= L	picături
- 1 g alcool absolut	= LXVIII	picături
- 1 g alcool 95°	= LXIV	picături
- 1 g eter	= XC	picături

Scanned with OKEN Scanner

2. Unităţi aproximative, folosite de către bolnav pentru a-şi administra singur medicamentul. În cadrul unităţilor aproximative (este vorba de medicamente netoxice care nu cer o dozare fixă) se utilizează:

- linguriţa ce măsoară 5 g când e vorba de apă sau soluţii cu densitate apropiată; pentru sirop, linguriţa are 6,5 g iar pentru ulei 4,5 g;
- lingura de supă are un volum aproximativ de 15 ml ce corespunde cu 15 g la soluţii apoase, 20 g la sirop şi 13 g la ulei;
- păhărelul de lichior conţine aproximativ 25-30 ml;
- paharul de vin conţine 75-100 ml;
- paharul de apă conţine 150-200 ml.

linguriță — 5g sol. apoasă
6,5g sirop
4,5g ulei

lingura 15g sol. apoasă
20g sirop
13 g. ulei

1g = 1
decigram = 0,1
centigram 0,01
miligram = 0,001

Scanned with OKEN Scanner

IV. PRINCIPIILE PRESCRIERII RAŢIONALE A MEDICAMENTELOR

Motto: *"Ori aplici corect un procedeu terapeutic ori nu-l mai aplica"*
Hipocrat

1. Necesitatea şi importanţa prescrierii medicamentelor

Posibilităţile de tratament de care dispune medicul sunt numeroase şi cuprind toată gama mijloacelor igieno-dietetice, psiho-, fizio- şi farmacoterapeutice.

Examinând bolnavul, medicul se orientează în direcţia unui diagnostic şi funcţie de acesta, se va gândi la mijloacele terapeutice cu care va ameliora starea bolnavului sau va vindeca boala. De cele mai multe ori se recurge la tratamentul cu substanţe medicamentoase care prezintă avantaj sub aspectul eficacităţii, a varietăţii formelor farmaceutice de administrare şi a preţului de cost convenabil. Cu excepţia urgenţelor în care medicul administrează direct medicamentul bolnavului, în rest bolnavul însuşi, familia sau personalul mediu spitalicesc se însărcinează cu aplicarea farmacoterapiei. Apare deci indispensabilă necesitatea ca medicul să indice în scris substanţele sau specialităţile farmaceutice care trebuie utilizate, doza şi modul de administrare.

Această ***indicaţie scrisă prin care se cere prepararea sau eliberarea unor medicamente şi în care se arată modul, doza şi durata de tratament constituie reţeta (prescripţia, ordonanţa) medicală.***

Cunoştinţele de farmacologie clinică acumulate în ani capătă sens odată cu momentul prescrierii unui tratament medicamentos. Este faza aplicării farmacologiei la clinică, momentul când "ştiinţa se traduce în acţiune" (Jules Vernulet).

Oricât de multă farmacologie ar şti un medic, aceasta rămâne fără valoare dacă nu se reflectă în calitatea reţetelor pe care le prescrie. Deşi odată cu avântul industriei farmaceutice s-a înregistrat un declin al "artei de a formula" nu este mai puţin adevărat că majoritatea autorilor atrag atenţia asupra necesităţii de a se acorda un loc mai substanţial în învăţământul medical tehnicii formulării, deoarece destul de mulţi absolvenţi ai învăţământului medical nu sunt capabili să scrie corect şi raţional o reţetă.

Formulând o reţetă, medicul trebuie să aibă în vedere că trebuie ales cel

Scanned with OKEN Scanner

mai indicat medicament pentru afecţiunea diagnosticată, medicament care trebuie administrat în cea mai corectă doză, un interval de timp suficient pentru a produce vindecarea sau - după caz - efectul terapeutic urmărit. În acest scop este necesar să se respecte câteva reguli care garantează eficacitatea actului terapeutic şi anume:

- un diagnostic cât mai exact;
- o anamneză terapeutică minuţioasă (pentru evitarea eventualelor interacţiuni nedorite);
- evitarea polipragmaziei;
- o documentare farmacologică corectă (în special asupra efectelor secundare!);
- o atitudine terapeutică prudentă - mai ales când se manipulează medicamente noi - deoarece întotdeauna este posibil să apară efecte neaşteptate (efecte farmacogenetice, idiosincrazice ş.a.).

Indiscutabil, industria farmaceutică a contribuit enorm la progresul medicinei prin dezvoltarea unor medicamente eficace dar nu e mai puţin adevărat că a creat şi confuzie prin lansarea pe piaţă a nenumărate produse similare fără valoare suplimentară faţă de medicamentul prototip.

Interesul economic al marilor companii de medicamente din străinătate, necesitatea de a-şi păstra şi lărgi pieţele de desfacere, generează în jurul medicamentelor o publicitate nu întotdeauna corectă şi căreia îi cad victimă medicii cu mai puţine cunoştinţe farmacologice şi cu o mai slabă capacitate de a discerne. Uitând că noul nu înseamnă întotdeauna progres "aceşti medici temându-se să nu facă greşeli de prescriere care să-i facă ridicoli faţă de farmacişti sau să facă rău pacientului, recurg la preparate tipizate. Dacă din această manevră de a proceda farmaciştii se pot plânge că nu au ce prepara, în schimb medicii vor pierde încrederea pacienţilor care în loc să-i mai consulte vor recurge direct la medicamentul specializat din care vor uza şi vor abuza".

Pornind de la ideea că o reţetă bine formulată tinde să facă simţită prezenţa medicului pe toată durata tratamentului, se va căuta ca aceasta să întrunească toate calităţile pentru a se dovedi priceperea medicului (potenţată, unde este cazul, de competenţa farmacistului) de a ameliora şi îndepărta suferinţa.

În funcţie de tipul bolii, medicul poate scrie în reţetă medicamente pentru un tratament etiologic (specific) sau, când nu dispune de astfel de

Scanned with OKEN Scanner

remedii, pentru un tratament simptomatic.

În procesul de formulare medicul trebuie să ţină seama de două aspecte esenţiale şi anume de relaţiile risc-beneficiu şi cost-beneficiu.

La modul ideal ar fi de dorit administrarea unui medicament care să producă vindecarea fără a produce vreun efect advers. Dar după cum afirmă Dujardin-Beumetz "în ciuda tuturor eforturilor ce s-au făcut pentru a fixa dozele maxime şi minime ale medicamentelor după vârstă şi rezistenţa subiecţilor şi în ciuda numeroaselor tabele de posologie nu avem nici o regulă foarte exactă care să se aplice prescrierii medicamentelor în general. O doză suportată bine de un individ, poate fi toxică pentru un altul; *rămâne ca medicul, cu prudenţă să fracţioneze dozele şi să supravegheze efectele* luând din formulare limitele între care se poate manipula substanţa".

Din cele de mai sus se desprinde responsabilitatea medicului de a evalua riscul în funcţie de beneficiul scontat. De exemplu, se acceptă riscul alopeciei trecătoare într-un tratament cu o substanţă antitumorală eficace dar acest risc este de neconceput în tratarea unei răceli banale. De asemenea, medicul trebuie să aibă o deosebită capacitate de a discerne când este vorba de a prescrie medicamente unei femei însărcinate ştiindu-se că un medicament anodin pentru mamă poate fi toxic pentru embrion sau făt.

Un alt aspect ce trebuie luat în discuţie este acela al prescrierii medicamentelor pentru pacienţii cu boli incurabile. Medicul trebuie să păstreze un echilibru perfect între raţiune şi datoria sa de a uşura, cât îi stă în putinţă, suferinţa bolnavului.

Celălalt aspect al relaţiei cost beneficiu are, de asemenea, importanţa sa. Căutând să răspundă la întrebarea: "Câtă sănătate se obţine şi la ce preţ?" medicul va urmări administrarea de medicamente care să restabilească rapid starea de sănătate şi să micşoreze numărul de zile de spitalizare sau de inactivitate. Este de datoria sa să cunoască faptul că medicamentele magistrale sunt mai ieftine decât specialităţile farmaceutice şi că, în plus, preparatele magistrale se pot modifica în funcţie de forma clinică de boală şi particularităţile bolnavului respectiv.

De asemenea, când medicul are la dispoziţie mai multe specialităţi identice (fabricate de firme farmaceutice diferite) el va trebui să ţină seama de preţul de cost şi de biodisponibilitatea substanţei medicamentoase din preparat, indicând forma farmaceutică ce are la preţul de cost redus, efect terapeutic maxim.

Scanned with OKEN Scanner

Există, de asemenea şi o serie de aspecte de farmacologie socială pe care medicul nu are dreptul să le ignore.

Astfel, se ştie că persoanele care beneficiază de gratuitate, consumă o cantitate mai mare de medicamente, că rata consumului de medicamente e mai mare în mediul urban decât în mediul rural, că unele medicamente nu sunt acceptate în unele state (ex. contraceptivele orale) ş.a.

Toate aspectele relevate mai sus trebuie să fie continuu în atenţia medicului, astfel că, ajungând la etapa formulării unei reţete, el să poată trece prin filtrul său critic toate posibilităţile farmaco-terapeutice şi să aleagă pe cea mai raţională, de la care se aşteaptă efecte terapeutice satisfăcătoare la un preţ de cost rezonabil şi într-un interval de timp optim.

2. Destinatarii prescripţiei medicale

2.1. Bolnavul

Motto: *"Unii oameni mor din cauza bolii, alţii din cauza tratamentului"*
Moise

Bolnavul va găsi în medicul său un ghid ferm şi sigur cu o atitudine particularizată prin măsurile terapeutice, insuflând el însuşi încredere în medicamentele pe care le prescrie, ţinând seama şi de efectul prescrierii asupra psihicului bolnavului. De aceea consultaţia se va termina obligatoriu cu o reţetă pe care de obicei bolnavul o aşteaptă (chiar dacă se indică doar măsuri igieno-dietetice este bine ca acestea să fie exprimate clar în scris pentru a se evita neînţelegerile şi pentru consolidarea legăturii psihice medic-pacient). Nu trebuie uitat că, aşa cum arată Păunescu-Podeanu, "bolnavul de azi crede orbeşte în medicamentul la modă, în medicamentul străin, costisitor, cu prezentare izbitoare..."

Nu numai medicamentul străin constituie un element de dificultate în relaţia cu bolnavul ci şi alţi factori magistral descrişi în urmă cu decenii de către Dujardin-Beumetz şi la fel de valabili şi în zilele noastre: "De altfel totul conspiră împotriva medicului: în jurul bolnavului sunt mai întâi toţi cei care îi sunt apropiaţi şi care au, câte un remediu suveran pentru el; sunt membrii familiei care cunosc un bolnav care a fost vindecat printr-o anume metodă; sunt şi ziarele ("saptămânale de cultură") anunţând vindecări miraculoase prin intermediul unui medicament secret".

Scanned with OKEN Scanner

De aceea, în lupta grea de recâştigare a încrederii bolnavului, a redeplasării interesului şi afecţiunii sale de la medicament la medic, acesta din urmă trebuie să aibă în vedere câteva reguli simple dar eficiente:

a. redactarea reţetei trebuie făcută, pe cât posibil, în prezenţa bolnavului deoarece în acest fel el simte că medicul redactează pentru el, pentru boala sa;
b. scrierea reţetei trebuie făcută fără ezitare, fără corecturi, ştersături sau reluări repetate a altor formulare şi mototolirea primelor deoarece aceste gesturi fac o impresie defavorabilă şi pot compromite executarea prescripţiei;
c. se va ţine seama în formularea prescripţiei de eventualele boli asociate, de factorii genetici şi de mediu;
d. se va ţine seama de nivelul socio-cultural al bolnavului şi atitudinea sa faţă de boală, adecvându-se explicaţiile în funcţie de aceste aspecte şi evitându-se limbajul "standard", sec ce are ca rezultat neâncrederea bolnavului;
e. se va alege forma farmaceutică, determinată de scopul terapeutic, şi medicaţia urmărită. Medicul trebuie să aibă supleţea de a se adapta la noile forme şi mijloace terapeutice dar trebuie să posede şi fermitatea ca o dată tratamentul instituit să supravegheze bolnavul la îndeplinirea întocmai a tratamentului.

Chiar cu toate aceste deziderate împlinite medicul nu trebuie să se aştepte întotdeauna la succese terapeutice.

Dorinţa omului modern de a nu accepta nici un neajuns fizic sau psihic oricât de mărunt, de a solicita un medicament pentru orice stare de spirit sau moment al zilei îl face uneori să nu poată discerne efecte terapeutice favorabile, în unele boli grave, din cauza unor mici inconveniente pe care le exagerează atribuindu-le nepriceperii medicului şi nu medicamentului sau evoluţiei bolii.

Bolnavul modern a "... căpătat o atitudine particulară faţă de medic, de actul terapeutic: a devenit revendicativ, procesiv, agresiv chiar" (Păunescu-Podeanu).

Totuşi, ţinând seama că "fiecare bolnav îşi are adevărul său" şi că "principalii învăţători ai medicului sunt pacienţii acestuia" medicul, considerând sănătatea pacientului ca principala sa grijă, va acţiona cu demnitate şi competenţă pentru a lămuri bolnavul asupra necesităţii şi utilităţii

Scanned with OKEN Scanner

medicamentelor prescrise. Este esenţial ca în acest dialog medicul să afişeze o atitudine calmă şi sigură, indiferent de gravitatea bolii, deoarece este esenţial pentru eficacitatea tratamentului ca bolnavul să aibă încredere în el şi în remediile pe care le-a prescris.

Aşa cum arată Jores "parte din acţiunile medicamentului stă în încredere. Omul actual trăieşte ca şi cel vechi îmbibat de credinţe magice, dar azi acestea sunt îmbrăcate în haine ştiinţifice şi tehnice".

De aceea, nu trebuie uitat că orice dialog cu medicul poate avea valoarea unui remediu cu efecte terapeutice dar şi cu posibile reacţii adverse. Ezitările, stângăciile în exprimare, un limbaj prea ermetic pentru pacient îi pot adăuga griji noi adâncindu-i suferinţa.

2.2. Farmacistul

Motto: *"...farmacistul - un alt mag plin de mistere - pregătea, cu pricepere de alchimist, un leac făcut special pentru bolnav..."*

Păunescu-Podeanu

Farmacistul eliberează medicamentele pe baza reţetei medicale sau (de cele mai multe ori) la cererea bolnavului. Reţetele pot cuprinde produse industriale dar şi preparate oficinale sau formule concepute de către medic pe care farmacistul este dator să le prepare. Prepararea şi eliberarea formulelor prescrise de medici reprezintă o latură deosebită a activităţii farmaceutice în care competenţa profesională a farmacistului este hotărâtoare.

Dezvoltarea impetuoasă a industriei farmaceutice are tendinţa de a restrânge activitatea de preparare a diverselor forme farmaceutice la nivelul farmaciei, farmacistul fiind deseori în situaţia de a distribui doar medicamente tipizate.

În condiţiile dezvoltării farmaciei clinice, farmacistul va cunoaşte toate aspectele medicamentului industrial fiind de folos prin informaţiile sale atât medicului, dar mai ales pacientului, ca specialist din mâna căruia îşi ia medicamentul.

Se afirmă, pe drept cuvânt, că farmacistul este ultimul membru al echipei medicale care vede pacientul înainte ca acesta să folosească medicamentul (bineînţeles în situaţiile de ambulator). Aceasta îi sporeşte responsabilitatea, la care se adaugă situaţiile frecvente când pacientul i se adresează direct pentru a solicita medicamente ce se eliberează fără

Scanned with OKEN Scanner

prescripţie.

Farmacistul, în afara preparării şi eliberării medicamentului, poate veni în ajutorul pacientului şi cu următoarele servicii pentru a-l determina să folosească în mod optim medicamentele prescrise şi să coopereze pe toată durata tratamentului:

1. Să indice pecientului *modul corect de utilizare a medicamentelor*. Fără îndoială, aceasta este şi obligaţia medicului dar, aşa cum s-a arătat anterior, înmânându-i produsele farmaceutice şi farmacistul are obligaţia să se asigure că pacientul a înţeles corect ce are de făcut. El se poate face deosebit de util explicând pacientului cum să desfacă medicamentul din ambalaj (ambalaje care conţin medicamente şi sistemul de administrare) şi cum să-l administreze. Să nu se uite că şi o banală tabletă poate pune probleme de administrare: înghiţită întreagă sau mestecată, administrată sublingual sau suptă. De exemplu, mestecarea tabletelor acido-sensibile, care sunt prevăzute cu un strat de protecţie la aciditatea gastrică, duce la inactivarea componentelor.

Să menţionăm că există şi persoane ce nu pot înghiţi şi, în acest din urmă caz, farmacistul va apela la medic pentru eventuala înlocuire cu o formă farmaceutică lichidă.

Exemplele pot continua cu explicarea administrării colirelor, supozitoarelor ş.a.

Se va explica clar când trebuie administrat medicamentul, înainte sau după masă, intervalul între doze (mai rigid sau mai elastic în funcţie de preparat), continuu sau numai la apariţia unor simptome (ex. durerea). Se va explica pacientului, mai ales la tratamentele cu antibiotice şi sulfamide, că este necesar a se lua toată perioada prescrisă de medic deoarece bolnavii au tendinţa să întrerupă tratamentul imediat ce se simt bine.

Pacientul trebuie instructat şi asupra modului în care trebuie să păstreze medicamentele (cele pentru uz extern separat de cele pentru uz intern, departe de locurile unde au acces copiii, departe de locurile prea calde etc.) şi a timpului de expirare.

Este bine ca farmacistul să mai reamintească pacientului posibilitatea apariţiei unor efecte secundare, a unor interferenţe alimentare nedorite, a posibilităţii de a repeta sau nu reţeta, şi cu prudenţă şi cu tact, asupra acţiunilor medicamentelor (numai dacă este întrebat).

2. *Să monitorizeze utilizarea medicamentelor* atunci când este cazul.

Scanned with OKEN Scanner

Destul de des pacienţii consultă mai mulţi medici de acelaşi profil sau de profiluri diferite şi se prezintă la farmacie cu mai multe reţete. Chiar dacă fiecare medic a explicat modul de utilizare a medicamentelor din prescripţia pe care a eliberat-o apare evident că administrarea concomitentă a mai multor preparate poate determina interacţiuni nedorite. În această situaţie doar farmacistul printr-o cunoaştere "la zi" a combinaţiilor generatoare de efecte adverse poate opri sau atenua producerea acestora. Din această cauză în unele ţări farmaciştii păstrează o evidenţă individuală sau familială a medicamentelor administrate în timp, cu menţionarea şi a reacţiilor alergice sau idiosincratice, evidenţă ce poate fi utilă şi medicului când va prescrie ulterior medicamente unui pacient sau membrilor familiei sale.

3. Să *furnizeze informaţii* pacientului *cu privire la medicamentele* ce se eliberează fără reţetă şi *să-l îndrume spre policlinică sau spital*, când este cazul.

Nu întotdeauna bolnavul se adresează medicului, de multe ori se îndreaptă spre farmacie pentru a-şi procura singur medicamentele care crede el că îi vor face bine sau, se adresează farmacistului pentru a le obţine de la acesta.

Datele statistice arată că doar o treime din bolnavii care vin direct la farmacie cer sfatul farmacistului, restul se bazează pe cunoştinţele lor adesea incomplete sau greşite, fapt ce explică procentul mare de reacţii adverse, ca urmare a automedicaţiei.

4. Să *furnizeze informaţii medicului asupra medicamentelor*, influenţând astfel, indirect sau direct, *alegerea* unui medicament. Acest lucru este posibil mai ales în spital unde farmaciştii "de clinică" pot însoţi medicii la vizită având astfel posibilitatea să furnizeze prompt informaţiile necesare şi să ajute medicul să găsească produsul optim pentru cazul respectiv.

2.3. Alţi destinatari

În afară de bolnav şi de farmacist mai poate interesa şi alţi destinatari (factori) cum ar fi:

Legiuitorul care intervine sub două aspecte:

- aspect represiv - reţeta constituie şi un document juridic având valoare de probă în instanţă. O reţetă formulată corect, fără ştersături şi omisiuni poate dovedi probitatea şi competenţa medicului, după cum

Scanned with OKEN Scanner

neglijarea acestor deziderate elementare poate atârna greu în defavoarea sa. Farmacistul împarte cu medicul responsabilitatea în situaţia unor accidente produse în urma unei formulări sau preparări generatoare de accidente;

- aspect social - unele reţete se eliberează gratuit, în conformitate cu legislaţia în vigoare. Pentru aceasta se cere ca reţeta să fie scrisă în mai multe exemplare care vor fi reţinute din necesităţi de evidenţă şi contabilizare.

Statisticianul, cercetătorii (medici sau farmacişti) **şi diverse organe de control** pe linie sanitară interesate de diversele aspecte ce pot rezulta din analiza reţetelor medicale.

3. Relaţia medic-farmacist în asigurarea cooperării bolnavului la farmacoterapie

Motto: *"Prea adesea o reţetă semnifică mai ales sfârşitul unei consultaţii decât începutul unei alianţe. Astfel nu este de mirare că mai mult de jumătate dintre medicamentele prescrise nu sunt luate conform instrucţiunilor."*

Blackwell

Cercetând cauzele pentru care medicii de astăzi consultă mai puţin şi prescriu mai mult (şi mai ales preparate tipizate), reţinem în primul rând **creşterea consumului de medicină** care sileşte medicul să facă faţă unor solicitări mereu crescânde (şi nu întotdeauna justificate) din partea populaţiei.

În faţa afluxului sporit de pacienţi pe unitatea de timp, medicul are, după expresia unui autor, un "reflex de apărare; de adaptare, de mimetism profesional".

Un alt factor, conex cu primul este acela al **responsabilităţii**. Un medic care scrie o prescripţie magistrală îşi ia o răspundere mai mare în cazul eşecului sau a apariţiei de efecte adverse, decât în prescrierea unor preparate tipizate, conform prospectului firmei respective.

Ţinând seama de aceşti factori principali la care se mai pot adăuga şi alţii nu lipsiţi de importanţă (documentare farmacologică insuficientă, cedarea la presiunile exercitate de bolnavi, lipsă de informare cu privire la formele farmaceutice moderne, uneori un grad de comoditate etc) se poate explica nu numai sărăcia de reţete magistrale ci şi faptul că un număr semnificativ de bolnavi nu urmează tratamentul prescris prin intermediul reţetei medicale.

Scanned with OKEN Scanner

În cele ce urmează vom trece în revistă cauzele care determină pacientul să nu coopereze în realizarea farmacoterapiei şi modul în care acest fapt ar putea fi prevenit.

Mai întâi trebuie precizat că prin termenul de *cooperare se înţelege capacitatea pacientului de a lua medicamentele în conformitate cu instrucţiunile medicului.*

Bolnavul poate deveni necooperant datorită următorilor factori:

3.1. - Boala cronică ce solicită pacientul un timp îndelungat şi unde tratamentul nu aduce întotdeauna remisiuni spectaculoase determină abateri de la disciplina farmacoterapeutică. Astfel unele statistici arată că 33% din bolnavii cu insuficienţă cardiacă nu iau digoxină conform indicaţiilor şi că procentul creşte la 40% dacă se adaugă şi un diuretic. Un alt studiu efectuat la bolnavi hipertensivi, în condiţii de ambulator arată că 51% dintre pacienţi nu urmau corect indicaţiile date prin reţetă.

De asemenea, pacienţii nu colaborează continuu când:

- tratamentul este profilactic sau supresiv (în malarie, de exemplu);
- starea pacientului este blândă sau asimptomatică (exemplu, anemia de sarcină);
- consecinţele opririi terapiei nu se manifestă imediat (ca în epilepsie, schizofrenie, tuberculoză). Într-un studiu efectuat la bolnavi tuberculoşi s-a arătat că procentul de necooperanţi la sfârşitul primului an era de 18%, iar la sfârşitul celui de al IV-lea an crescuse la peste 61% .

De aceea pare îndreptăţită afirmaţia: *"cu cât pacientul se simte mai bine în cursul unui tratament cronic cu atât mai mult este tentat să se joace cu sănătatea lui".*

3.2. - Bolnavul prin unele particularităţi fizice şi psihice poate afecta cooperarea. Astfel vârstele extreme colaborează insuficient din cauze diferite. La copii gustul neplăcut al unor preparate şi dificultatea înghiţirii lor constituie factori limitanţi ai realizării farmacoterapiei. Dificultăţile de vedere şi de memorie şi un grad sporit de neglijenţă sporesc procentul de necooperanţi în rândul vârstei a treia.

S-a observat într-un studiu efectuat în S.U.A. că femeile sub 30 ani cu tuberculoză tind să-şi neglijeze medicaţia de două ori mai mult decât bărbaţii, ceea ce demonstrează că şi sexul trebuie luat în considerare la analiza factorilor ce determină necooperarea.

Abateri de la instrucţiunile medicale se mai înregistrează la cei cu o

Scanned with OKEN Scanner

educaţie precară, precum şi la cei ce prezintă dificultăţi de înţelegere a limbii în care s-au dat instrucţiunile respective.

Personalitatea pacientului este de asemenea hotărâtoare deoarece se pot ivi situaţii ca acestea:

- bolnavi care se tem că medicaţia le face rău (hipocondri);
- bolnavi care se tem să nu devină dependenţi de droguri;
- bolnavi care consideră că boala lor trebuie rezolvată numai de organismul propriu şi nu de medicamente;
- bolnavi cu un grad de imaturitate, impulsivi sau chiar iresponsabili.

3.3. - Medicul prin modul în care intră în relaţie cu bolnavul, modul cum îi explică terapia, poate avea o influenţă deosebită. S-a observat că pacienţii cooperează mai bine cu medicii care îi tratează mai de mult decât cu cei care îi consultă întâmplător. Optimismul sau pesimismul medicului faţă de medicaţie se transmite şi bolnavului şi de aceea este esenţial ca medicul să accentueze pe efectul terapeutic pe care îl aşteaptă de la un medicament şi nu numai asupra reacţiilor adverse, deoarece bolnavii se simt tentaţi să ia medicamentele dacă sunt convinşi că medicul crede în eficacitatea şi importanţa lor.

3.4. - Farmacistul prin dialogul pe care îl poartă cu bolnavul la eliberarea medicaţiei poate contribui semnificativ la lămurirea sa în favoarea unei cooperări corecte pe toată durata tratamentului. El are datoria de a suplini unele mici omisiuni din reţetă şi a lămuri bolnavul asupra modului de folosire a medicamentelor chiar dacă instrucţiunile sunt scrise pe flacon. Două exemple semnificative pentru afirmaţia de mai sus:

- un studiu efectuat de către departamentul de farmacologie clinică a Facultăţii de Medicină din Rochester N.Y. care a constatat în a determina 67 bolnavi să interpreteze fiecare instrucţiunile de pe 10 reţete medicale a relevat că nici o reţetă nu a fost interpretată la fel de către toţi pacienţii. Chiar când instrucţiunile din reţetă nu ofereau nici o ambiguitate, frecvenţa greşelilor de interpretare varia între 9 şi 64%;
- într-un alt studiu efectuat în Serviciul de Farmacie a Universităţii Penn sylvania-Philadelphia s-au înregistrat în paralel pe bandă declaraţiile pacienţilor asupra modului cum au înţeles instrucţiunile date de medic şi ale medicilor, pentru un număr de câteva mii de reţete. Numai în 62% din cazuri răspunsurile coincideau, 38% dintre pacienţi interpretând greşit indicaţiile din prescripţie !

Aceste observaţii ilustrează necesitatea ca medicii să discute cu pacienţii

Scanned with OKEN Scanner

instrucţiunile scrise în reţetă iar farmaciştii să se asigure că bolnavii au înţeles corect ce au de făcut, pentru a se asigura eficacitatea tratamentului.

3.5. - Medicaţia însăşi poate determina abateri de la instrucţiuni:

- în cazul unei *medicaţii multiple şi frecvente* (există studii care arată că de la trei medicamente pe zi în sus, procentul de erori de folosire creşte semnificativ);

- *similarităţii aspectului medicamentelor*, ceea ce le face uşor confundabile;

- *apariţia efectelor adverse*. În unele situaţii schimbarea dozei restabileşte echilibrul, dar pentru aceasta bolnavul ar trebui să revină la medic; de multe ori însă bolnavul se plânge că se simte mai rău decât la începutul tratamentului, blamează medicul şi renunţă la medicament.

Un alt aspect frecvent întâlnit este problema asocierii medicaţiei cu alcoolul. Dacă unui pacient i se interzice pe timpul tratamentului consumul de alcool (mai ales când primeşte deprimante ale SNC) el va fi tentat să nu respecte medicaţia pentru a consuma alcool sau să asocieze alcoolul la medicaţie, asociaţie cu consecinţe uneori minore dar alteori brutale (exemplu - tratamentul cu metronidazol - efect "antabuse-like"). Şi aici, rolul medicului şi a farmacistului, în explicarea relaţiei risc-beneficiu, trebuie subliniat şi amplificat;

- *sistemele de dozare* de către bolnav a medicamentului pot determina unele greşeli de administrare. Astfel, într-un studiu Mattar s-au măsurat volumele a 130 linguriţe diferite cu care se administrau antibiotice pentru uz pediatric. Volumul varia între 2 şi 9 ml şi această largă variaţie pledează pentru necesitatea ca flaconul cu medicament să fie însoţit de o linguriţă standardizată pentru a se evita erorile de administrare. Aceeaşi măsură e valabilă şi pentru pipete.

Confuzii cu privire la dozare se pot face şi la insulină şi pacienţii trebuie instruiţi cu grijă şi sfătuiţi să folosească mereu acelaşi tip de flacon de insulină, pentru a evita supradozările accidentale;

- *gustul neplăcut al medicamentului*, mai ales în practica pediatrică, poate constitui o barieră în calea desfăşurării normale a unui tratament (dar şi la adulţi în unele cazuri se întâlnesc refuzuri similare);

- *preţul de cost a medicamentului*. Deşi necooperarea se întâlneşte şi la medicamente ieftine, totuşi există cazuri când pacientul îşi opreşte medicaţia datorită preţului ridicat al preparatelor. Acest lucru este

Scanned with OKEN Scanner

valabil mai ales pentru unele antibiotice şi determină pacientul să renunţe la a le ami procura imediat ce se simte bine deoarece are impresia că ar risipi banii dacă ar continua să le administreze doar "pentru că aşa a recomandat medicul".

3.6. - Factorii "mediului" terapeutic pot influenţa succesul unei terapii. Astfel, în spital cooperarea bolnavului la tratament este mai bună, în timp ce în ambulator şi mai ales la pacienţii care locuiesc singuri ea este mai slabă. S-a observat de asemenea că mamele "responsabile", bine organizate, colaborează corect la terapia copiilor lor faţă de mamele cu un anumit grad de imaturitate sau anxioase, neglijente etc.

Pentru a preveni lipsa de cooperare din partea bolnavilor sau abaterile de la instrucţiunile trasate în prescripţie se va acţiona în trei direcţii principale:

3.6.1. recunoaşterea necooperanţilor "potenţiali";

3.6.2. un tratament bine gândit şi corect prescris;

3.6.3. explicarea corectă către pacient a tratamentului.

Recunoaşterea necooperanţilor care din motive ce ţin de profilul lor psihologic (cum am arătat anterior) refuză să coopereze va trebui să fie urmată de plasarea lor într-un mediu supravegheat pentru a putea însărcina alte persoane cu administrarea medicaţiei.

În privinţă conceperii tratamentului şi a prescrierii lui este bine să se ţină seama de următoarele recomandări:

- se va prescrie un minim de preparate farmaceutice şi o schemă terapeutică simplă, compatibilă cu regimul de viaţă (muncă/odihnă) a pacientului. Se va evita administrarea inutilă (sau prea puţin utilă) de vitamine, analgezice, hipnotice, anxiolitice. Căci numărul mare de medicamente derutează bolnavul care are tendinţa de a abandona şi medicamentele esenţiale. De exemplu, se citează un caz în care o pacientă care avea prescrise 17 medicamente a renunţat la toate, inclusiv digoxină;

- se va căuta pe cât posibil să se evite prescierea de medicamente cu aspect similar;

- se va scrie citeţ reţeta deoarece nimic nu este mai neliniştitor, mai descurajant decât o reţetă ilizibilă;

- medicamentele prescrise trebuie să fie "uşor de luat" adică formele farmaceutice să fie adecvate bolnavului (exemplu, picături la cei cu dificultăţi de înghiţire, evitarea supozitoarelor ce cuprind medicaţie sistemică la pacienţii

Scanned with OKEN Scanner

cu boală hemoroidală ş.a.m.d.), gustul să fie acceptabil, orarul prizelor să fie comod (de câte ori este posibil, din punct de vedere farmacologic, se va prefera priza unică sau bicotidiană);

- medicamentele trebuie să acţioneze rapid acolo unde este posibil. Fără a căuta spectacularul cu orice preţ, este bine să se urmărească o ameliorare rapidă căci aceasta este o garanţie a unei cooperări corecte din partea pacientului. Astfel, scăderea valorilor tensionale la un pacient venit într-o criză hipertensivă va determina bolnavul să recunoască competenţa medicului şi valoarea medicaţiei şi s-o urmeze cu mai multă grijă un timp îndelungat.

Când însă este vorba de o boală cronică unde rezultatele tratamentului de fond nu pot fi rapide este recomandabil ca printr-o medicaţie simptomatică adecvată (dar nu abuzivă) să se obţină liniştirea pacientului şi aderarea sa la terapeutica de durată.

- Medicamentul trebuie să fie bine tolerat, iar posibilele efecte secundare evitate sau prevenite printr-o terapie adecvată (exemplu: aport de potasiu în timpul unei corticoterapii cu doze mari). Bolnavul va fi prevenit asupra unor efecte secundare pentru a nu face greşeli ce-i pot aduce neplăceri (de exemplu: somnolenţă dată de unele antihistaminice contraindică conducerea automobilului; asocierea alcoolului poate potenţa efectele depresive ale multor medicamente ş.a.).

- Când tratamentul prescris anterior nu dă rezultate, medicul va cerceta, cu tact şi consideraţie, modul în care pacientul a luat medicaţia; nu se va proceda la o schimbare grăbită a medicaţiei, deoarece, dacă de vină este deficienţa de cooperare se va ajunge tot la eşec.

De aceea, se va recomanda a se prescrie o medicaţie egală cu intervalul între două vizite medicale şi se va solicita pacientului să se prezinte cu flaconul de medicamente. Practica arată că uneori, pacienţii mai uită şi trebuie să înţeleagă că această verificare se face în interesul sănătăţii lor.

- Pacientului i se va explica fiecare etapă a tratamentului în bolile cronice; i se vor releva consecinţele unui tratament incorect, debutul uneori lent a efectului terapeutic, posibilele reacţii adverse şi interferenţe alimentare periculoase (exemplu, interzicerea brânzeturilor fermentate şi a vinurilor roşii seci, în perioada administrării de inhibitori de monoaminooxidază ş.a.).

Autorii îşi exprimă convingerea că respectarea criteriilor enunţate mai sus va avea darul de a îmbunătăţi simţitor nu numai calitatea prescripţiilor medicale ci, ceea ce ni se pare mult mai important, de a asigura o colaborare

Scanned with OKEN Scanner

mai eficientă, mai firească (mai puţin "mecanicistă") între medic şi farmacist, pe de o parte şi beneficiarul eforturilor lor - bolnavul - pe de altă parte.

4. Posibilităţi de eroare în prescrierea medicamentelor

Motto: *"Vindecat ieri de boala mea,*
Am murit azi-noapte din cauza doctorului."
Mathew Prior, 1721

Din fericire, rare, erorile de prescriere există totuşi, şi când apar crează probleme foarte serioase pentru farmacist, fără a mai considera şi posibilitatea cu adevărat dramatică a ignorării de către acesta din urmă a greşelii (sau greşelilor) din reţetă.

Încercând o sistematizare a cauzelor de eroare în prescrierea medicamentelor considerăm că, în ordinea frecvenţei, ele s-ar putea prezenta astfel:

1. Graba.
2. Scrierea ilizibilă şi/sau incompletă.
3. Oboseala nervoasă.
4. Cedarea la presiunea exercitată de pacient sau de anturajul său.
5. Insuficienta cunoaştere a farmacologiei.
6. Ignorarea incompatibilităţilor farmaceutice.
7. Cunoaşterea superficială a acţiunilor şi interacţiunilor preparatului prescris.

Aceste "şapte păcate" nu au o pondere egală în activitatea medicului şi unele dintre ele nu apar decât în momente deosebite din activitatea acestuia (de exemplu graba sau oboseala generată de un număr excesiv de consultaţii într-un interval de timp scurt).

Altele, însă, ţin fie de lacune din perioada de pregătire din facultate (de exemplu, regulile farmacologice), fie de insuficienta documentare de după terminarea facultăţii (de exemplu, ignorarea efectelor farmacodinamice, a incompatibilităţii şi interacţiunilor noilor preparate pe care le prescrie).

Asupra caligrafiei reţetelor s-au făcut şi se mai fac numeroase glume dintre care cea mai aproape de adevăr este cea menţionată în capitolul "Principiile formulării" din "Bazele farmacologice ale terapeuticii" de Goodman şi Gilman: *"Unii medici par a se complace în folosirea propriului lor sistem de hieroglife în locul literelor alfabetului oficial. Dacă acest procedeu are ca scop*

Scanned with OKEN Scanner

menţinerea secretului prescripţiei faţă de bolnav, scop de utilitate îndoielnică, se ajunge uneori ca secretul să fie păstrat şi faţă de farmacist". De aceea în unele ţări se recomandă ca medicii care au o caligrafie defectuoasă să-şi dactilografieze reţetele. Este de datoria medicului să scrie citeţ reţetele, deoarece numeroase preparate, cu acţiuni diferite, dar cu denumiri comerciale asemănătoare, pot fi relativ uşor confundate, mai ales în condiţiile unui scris neciteţ.

Iată câteva exemple la îndemână:

Bromocet	- Bromoval	Silican	- Silicag
Clofenat	- Clofibrat	Stamicin	- Stazepin
Enerbol	- Epontol	Tomanol	- Tumenol
Naposim	- Napoton	Clanisen	- Clavusin
Codamin	- Codecam	Sinteclox	- Sintolax

şi confuzia ar putea creşte prin adăugarea denumirilor unor preparate produse de diverse alte firme de medicamente, după cum semnalează şi alţi autori.

Recomandam într-un capitol anterior utilizarea cu predilecţie a limbii române în cadrul prescripţiei deoarece utilizarea greşită a limbii latine poate genera erori. De aceea, ni se pare util ca reţeta să fie scrisă în limba ţării unde este prescrisă şi numai în situaţii de excepţie (menţionate anterior), să se recurgă la limba latină, a cărei utilizare în practica curentă este foarte rară.

Considerăm realistă, în acest sens, afirmaţia lui Lawrence care scrie că: "*A încerca să utilizezi termeni latini demodaţi înseamnă să rişti emiterea unei reţete confuze sau, mai rău, eronate*". Autorul citat consideră folositoare prescurtările latineşti mai ales în spitale pentru instrucţiunile date asistentelor medicale care se îngrijesc personal de administrarea medicaţiei.

Aceste prescurtări vor mai persista, fără îndoială, un timp, ele favorizând uşurinţa comunicării între medic şi farmacist.

O prescripţie corectă înseamnă, pe lângă respectarea regulilor farmacografice şi a unei caligrafii adecvate, şi o bună dovadă a cunoaşterii farmacoterapiei, ceea ce implică o documentare continuă şi din surse autorizate asupra tuturor aspectelor farmacotoxicologice a substanţelor folosite. De aceea, atât medicii cât şi farmaciştii trebuie să aibă la îndemână tabele sau monografii privind principalele incompatibilităţi şi cele mai frecvente interacţiuni ale medicamentelor pe care le utilizează. Astfel de lucrări au fost

Scanned with OKEN Scanner

publicate şi în ţara noastră.

În toate aceste cazuri, oricât de complexe ar fi, medicul are deplina responsabilitate a acurateţei, legalităţii şi înţelepciunii prescripţiilor sale.

5. Farmacistul şi reţeta medicală

Prepararea medicamentelor

Farmacistul răspunde personal de corecta executare a prescripţiilor medicale precum şi de calitatea medicamentelor preparate, deoarece, în farmacie medicamentele magistrale se prepară numai de către farmacişti după prevederile Farmacopeei Române în vigoare sau pe baza altor surse de documentare.

Primind reţeta sau condica de prescripţii, farmacistul are obligaţia mai întâi de a verifica data de valabilitate a reţetei şi dacă sunt respectate instrucţiunile de completare şi prescriere a medicamentelor. Aşa cum s-a arătat şi anterior pe parcursul acestei lucrări, farmacistul are dreptul de a refuza executarea prescripţiilor neconforme şi de a cere ca medicul să refacă reţeta în conformitate cu instrucţiunile în vigoare.

În continuare, farmacistul va parcurge conţinutul reţetei pentru a verifica dacă are în farmacie toate ingerdientele; dacă nu, va semnala medicului necesitatea înlocuirii celor care lipsesc şi, numai cu avizul acestuia va proceda la înlocuirea lor.

Se vor verifica apoi dozele şi acolo unde dozele maxime sunt depăşite fără ca medicul să fi precizat "*sic volo*", farmacistul le va reduce la doza maximă admisă.

Atât medicamentele înlocuite cât şi cele a căror doză a trebuit să fie redusă se vor anula cu o linie orizontală, pe toate exemplarele reţetei, înscriindu-se deasupra medicamentul similar sau doza redusă. Rectificarea va fi însoţită de semnătura celui care a efectuat operaţiunea.

În situaţia când unele medicamente nu pot fi înlocuite deşi lipsesc din farmacie se va scrie după bararea lor cu o linie, menţiunea "anulat" şi se va semna.

După ce pe reţetă au rămas preparatele ce se vor prepara şi/sau elibera se va scrie în dreptul lor preţul de vânzare cu amănuntul şi valoarea totală a reţetei. La preparatele magistrale valoarea totală va rezulta din sumarea costului tuturor ingredientelor, cu excepţia apei distilate, care nu se taxează.

Instrucţiunile în vigoare precizează ca anulările să se facă astfel încât

Scanned with OKEN Scanner

cuvintele sau cifrele tăiate să poată fi citite, iar pe reţetă să nu apară, nici în această fază, ştersături sau răsături.

Reţeta va fi completată de către farmacist cu adnotaţii suplimentare în situaţiile în care va adăuga ingrediente şi cantităţi pe care medicul le lasă la latitudinea sa scriind pe reţetă: excipient q.s. sau "a se prepara soluţie izotonică". Se vor menţiona astfel: excipienţii utilizaţi la pilule, ovule, supozitoare şi greutatea totală a masei rezultată; substanţa izotonizantă folosită la colire sau soluţii injectabile; cantitatea de vehicul când s-a folosit menţiunea q.s.; orice substanţă utilizată pentru ameliorarea calităţii preparatului şi rezolvarea eventualelor incompatibilităţi.

6. Eliberarea medicamentelor

Eliberarea medicamentelor din farmacie este o etapă ce are deosebită importanţă, deoarece, în farmaciile cu circuit deschis, ea pune în contact pe farmacist cu bolnavul şi constituie un prilej de stimulare a cooperării la terapie. dată fiind responsabilitatea unică a farmacistului în acest stadiu, el trebuie să manifeste o atenţie maximă pentru evitarea unor erori şi pentru a oferi medicamentele în condiţii corecte de conservare. Instrucţiunile stipulează clar modul de etichetare a preparatelor pentru diversele categorii de preparate după cum urmează:

- *medicamentele magistrale* trebuie să poarte etichetă cu denumirea şi adresa farmaciei, modul de întrebuinţare şi conservare, data şi numărul de ordine din registrul de copiere a reţetelor şi semnătura farmacistului preparator. Pentru indicarea modului de conservare se vor folosi etichete speciale cuprinzând, după caz, menţiunile respective "A se păstra la rece", "A se păstra ferit de lumină" etc.

Preparatele magistrale vor fi ţinute la dispoziţia bolnavului, în raport cu caracteristicile fizico-chimice, maximum 7 zile.

- *medicamentele galenice* trebuie să aibă etichetă cu denumirea şi adresa farmaciei, denumirea produsului, cantitatea şi modul de întrebuinţare;

- *specialităţile* trebuie să aibă eticheta cu denumirea şi adresa farmaciei şi modul de întrebuinţare indicat de medic.

Pe ambalajele medicamentelor divizate în farmacie (droguri chimice, vegetale etc.) se specifică numărul şi adresa unităţii, denumirea produsului, cantitatea, preţul, iniţialele sau semnătura celui care a făcut divizarea, precum şi modul de întrebuinţare. Pentru preparatele de uz intern etichetele trebuie să

Scanned with OKEN Scanner

aibă chenar albastru cu menţiunea "Intern"; pentru uz extern, chenar roşu cu menţiunea "Extern", pentru soluţiile injectabile chenar galben cu menţiunea "Injectabil".

Pentru medicamentele cu substanţe toxice se aplică eticheta cu "cap de mort" şi inscripţia "Otravă".

Eticheta va fi scrisă şi aplicată de farmacistul care a afectuat medicamentul.

Nu se vor elibera medicamente la copii sub 7 ani. Pentru stupefiante şi toxice se vor respecta normele legale în vigoare (a se vedea capitolul "Reglementări privind prescrierea şi eliberarea medicamentelor").

Eliberarea medicamentelor pentru bolnavii internaţi se va face pe baza condicii de medicamente cu respectarea următoarelor indicaţii:

- în cazul în care medicamentul nu este eliberat în ambalaj original se va pune într-un ambalaj propriu pe care se va trece denumirea exactă, citeţ scrisă, concentraţia pe unitatea de măsură şi cantitatea eliberată;
- nu se va folosi acelaşi ambalaj pentru mai multe medicamente;
- pentru acelaşi bolnav, toate medicamentele eliberate se vor pune într-un ambalaj mai mare.

Medicamentele prescrise de unităţile sanitare pe condici vor fi eliberate numai personalului sanitar autorizat în acest scop şi care răspunde pe bază de semnătură.

Se vor reţine în farmacie unicatul şi duplicatul şi se va restitui condica cu triplicatul nedetaşat de cotor.

7. Reglementări privind prescrierea şi eliberarea medicamentelor

În paragrafele ce urmează prezentăm extrase din legi, decrete, ordine şi instrucţiuni ale Ministerului Sănătăţii ce trebuiesc cunoscute şi respectate de medici şi farmacişti atât la prescrierea medicamentelor uzuale cât şi în cazul în care reţeta cuprinde substanţe stupefiante, toxice sau se adresează unui organism cu o stare fiziologică deosebită (ex. sarcina).

Extrase din Legea 3/1978 privind asigurarea sănătăţii populaţiei

Art.58. Medicii, farmaciştii, întregul personal sanitar răspund, potrivit legii, de calitatea asistenţei medicale acordate şi cu obligaţia să acţioneze cu înaltă responsabilitate cetăţenească şi profesională pentru prevenirea şi combaterea îmbolnăvirilor, să aibă o atitudine profund umană în întreaga lor

Scanned with OKEN Scanner

activitate, să-şi perfecţioneze continuu pregătirea profesională.

.....

Art.71....f) Medicul are obligaţia să prescrie şi să folosească numai medicamentele şi produsele biologice de uz uman necesare pentru efectuarea tratamentului, cuprinse în nomenclatorul de medicamente şi produse biologice de uz uman, să prevină şi să combată abuzul de medicamente, să semnaleze organelor competente reacţiile neprevăzute ale acestora;

Art.72. Farmacistul are următoarele obligaţii:

a) să participe alături de medic la activitatea de apărare şi îngrijire a sănătăţii populaţiei, prevenirea abuzului de medicamente şi combaterea automedicaţiei;

b) să îndrume populaţia asupra modului de utilizare a medicamentelor, respectării dozelor prescrise şi consecinţelor folosirii incorecte a acestora; să popularizeze în rândul cetăţenilor folosirea plantelor medicinale în profilaxia şi tratamentul unor boli;

c) să prepare şi să elibereze medicamentele prevăzute în Farmacopeea Română cu respectarea strictă a normelor tehnice stabilite de Ministerul Sănătăţii;

d) să urmărească în permanenţă calităţile fizico-chimice ale medicamentelor, să sisteze consumul celor necorespunzătoare şi să semnaleze de îndată, organelor competente, modificările constatate;

e) să asigure păstrarea, conservarea şi securitatea medicamentelor potrivit dispoziţiilor legale şi să nu elibereze medicamente cu termen de valabilitate expirat;

f) să colaboreze permanent cu medicul pentru utilizarea raţională şi eficientă a mijloacelor terapeutice şi să-l informeze de câte ori apar probleme deosebite în consumul de medicamente.

.....

Art.157. Medicament de uz uman este orice substanţă sau amestec de substanţe chimice ori produse de origine vegetală sau animală, destinate combaterii bolilor şi întăririi sănătăţii, refacerii funcţiilor dereglate ale organismului.

Produs biologic de uz uman este preparatul de origine bacteriană, virală, fungică sau provenit din prelucrarea unor produse de provenienţă umană ori animală ce se administrează în scopul prevenirii îmbolnăvirilor, stabilirii diagnosticului sau, pentru tratamentul unor boli.

Scanned with OKEN Scanner

Extras din **"Normele tehnice privind eliberarea de către farmaciile de circuit deschis a medicamentelor, preparatelor şi materialelor incluse în nomenclatorul de medicamente şi produse biologice de uz uman".**

Materialul tipărit şi difuzat tuturor unităţilor sanitare cuprinde Ordinul Ministerului Sănătăţii nr.589 din 22.11.1978, o notă explicativă, lista medicamentelor şi produselor biologice de uz uman aşezate în ordine alfabetică şi precizări pentru produsele necuprinse în tabelul alfabetic. Extragem din nota explicativă următoarele indicaţii utile:

- Medicamentele care se eliberează numai pe bază de prescripţie medicală ce se reţine de unitate, sunt notate în culoare roşie.
- Stupefiantele sunt evidenţiate şi prin două asteriscuri.
- Medicamentele care se eliberează pe bază de prescripţie medicală ce nu se reţine de unitate, valabilă până la maximum 6 luni de la data emiterii (cu excepţia produselor Cifoform compr., Mexaform compr. şi Saprosan draj. pentru care reţeta este valabilă 10 zile) sunt notate în culoare neagră.
- Medicamentele care se eliberează la cerere, fără prescripţie medicală sunt notate în culoare verde.
- Medicamentele cu regim restrictiv sau contraindicate la femeia gravidă între 16-40 ani sunt evidenţiate printr-un asterisc.

Considerăm necesar a sublinia importanţa faptului că fiecare medic consultant şi farmacist să posede pe masa de lucru ultima ediţie a acestor norme tehnice pentru a putea efectua o prescriere corectă şi a evita eventuale încălcări ale dispoziţiilor în vigoare. Reamintim că Ministerul Sănătăţii emite anual prin ordin, aprobarea **"Nomencalatorului de medicamente şi produse biologice de uz uman"** ce cuprinde totalitatea medicamentelor, produselor biologice de uz uman, preparatelor, substanţelor şi materialelor ce se prescriu de către medici sau se folosesc în unităţile sanitare, în scop diagnostic, de prevenire şi tratare a îmbolnăvirilor.

În afară de produsele prevăzute în Nomenclator mai pot circula şi pot fi prescrise:

a) medicamente şi produse de uz uman din ţară, autorizate şi înregistrate după aprobarea nomenclatorului;

b) medicamente şi produse biologice de uz uman importate pentru tratamentul unor cazuri ce necesită medicaţie deosebită;

c) mostre medicale din ţară sau din străinătate în unităţile sanitare desemnate de Ministerul Sănătăţii;

Scanned with OKEN Scanner

d) medicamente şi produse biologice de uz uman de proveniență străină, intrate în țară sub formă de colete-daruri, în condițiile legii, cu excepția produselor interzise în terapeutică pe plan mondial şi a produselor stupefiante şi toxice.
(din Ordinul Ministerului Sănătății Nr.367/04.10.1982)

7.1. Regimul produselor şi substanțelor toxice

Acest regim este precizat prin Decret al Consiliului de stat care a fost difuzat prin Buletinul Ministerului Sănătății nr.2/1980. În anexele acestui document se precizează că se vor avea în evidență anhidrida arsenioasă, anhidrida arsenică şi sărurile lor, sublimatul corosiv, acidul cianhidric şi sărurile lui indiferent de forma sub care se prezintă (prescripții magistrale, preparate galenice sau specialități). Se exceptează specialitățile farmaceutice ce conțin în formulă pe lângă substanțe toxice în doze terapeutice şi alte ingrediente, precum şi stricnina fiole şi atropina fiole.

Decretul mai prevede că prescripțiile medicale în care sunt prevăzute toxice a căror evidență este obligatorie, vor fi reținute şi păstrate în farmacie, eliberându-se la cerere, o copie. Repetarea lor nu se va putea efectua decât pe baza unei noi prescripții.

Prescripțiile medicale în care se prevăd stricnină fiole şi atropină fiole se vor reține la farmacie.

Substanțele toxice prevăzute prin actul susmenționat se vor sublinia cu creion colorat (albastru) în registrul de copiere a prescripțiilor medicale şi în condicele de prescripții medicale şi de aparat.

Se cere medicului o grijă deosebită la prescrierea medicamentelor din acest grup şi o atenție sporită la toate aspectele formale ale rețetei (scris citeț, complet, cu indicații amănunțite, data, parafa, semnătura, stampilă, în numărul prevăzut de exemplare).

Medicamentele rămase neconsumate, în ambalaje originale se restituie farmaciei (în cazul bolnavilor spitalizați).

Preparatele magistrale sau galenice, în ambalaje neoriginale se vor propune pentru casare în conformitate cu normele legale în vigoare.

Pentru prepararea medicamentului cu conținut toxic răspunde farmacistul care l-a preparat, iar pentru eliberarea lui, cel care l-a eliberat. Orice modificări făcute cu ocazia executării rețetei prescrise vor fi menționate pe prescripție.

Scanned with OKEN Scanner

Produsele eliberate ca atare sau în soluţii concentrate vor purta o etichetă "cap de mort" şi menţiunea "otravă" iar medicamentele magistrale care conţin substanţe toxice în dozo terapeutice vor fi prevăzute cu menţiunea "atenţie". Administrarea la bolnavi se face în conformitate cu prescripţia medicului şi sub supravegherea acestuia.

7.2. Regimul produselor şi substanţelor stupefiante

Primul articol al legii 73/1969 precizează:

"În RSR sunt interzise producerea, deţinerea sau orice operaţie privind circulaţia produselor or a substanţelor stupefiante, cultivarea în scop de prelucrare a plantelor care conţin substanţe stupefiante, precum şi organizarea sau îngăduirea consumului acestora în locuri anumite.

Judeţul.....
Localitatea.....
Unitatea sanitară.....

Regim special
STUPEFIANTE

Gratuit DA / NU

Nume..... Prenume..... Sex M / F
Vârsta ..... Domiciliu: jud.....
Localit. ..... Str. .....
Nr. ..... Nr. fişă (reg. cons., foaie obs
.....
DIAGNOSTIC: .....
.....

Rp.

Ştampila sec.

Data.....

Semnătura şi parafa medicului

Semnătura farmacistului care a eliberat produsul stupefiant.

.....

Am primit medicamentele prescrise şi am luat la cunoştinţă de obligaţia de a restitui în termen de 10 zile cantităţile de produse stupefiante neconsumate de bolnav din diferite motive.
Numele şi prenumele bolnavului sau a delegatului său .....
.....
Adresa .....
.....
Buletin de identitate : seria ..... Nr. .....
Emis de circa de miliţie .....
..... la data de .....

Semnătura primitorului

Data .....

.....

De asemenea, sunt interzise experimentarea produselor sau a substanţelor stupefiante, administrarea acestora sub orice formă unei alte persoane, fără indicaţie medicală, precum şi recoltarea şi deţinerea, în scop de prelucrare, a plantelor ce conţin stupefiante".

Prescrierea se face pe formulare speciale cu timbru sec ori condici de aparat numai de către medici (umani sau veterinari după caz).

Scanned with OKEN Scanner

Este o obligaţie cetăţenească sesizarea autorităţilor sanitare a cazurilor de toxicomanie cu stupefiante.

În situaţii deosebite, la bolnavii cronici la care stupefiantele sunt strict necesare un timp mai lung este necesară obţinerea unei autorizaţii speciale de la direcţiile judeţene sau a Municipiului Bucureşti.

Reţetele ce cuprind stupefiante vor fi scrise citeţ, completându-se atent toate datele (cu stilou), denumirea medicamentului va fi enunţată complet, iar cantităţile vor fi scrise cu cifre şi litere; instrucţia va fi clară şi amănunţită (fără "sic volo !"); cantitatea prescrisă nu va depăşi doza maximă pentru trei zile (decât în unele situaţii de excepţie prevăzute în instrucţiuni: neoplasm incurabil, arterită avansată în stadiul de gangrenă, cardiopatie decompensată cu dispnee nocturnă; în aceste situaţii reţeta se poate scrie pe 10-15 zile şi se însoţeşte de un certificat ce precizează diagnosticul, pe baza căruia Direcţia judeţeană eliberează o adeverinţă valabilă timp de trei luni). Pe formular se va scrie o singură prescripţie. Doza maximă pentru 24 ore va fi cea prevăzută în Farmacopeea Română sau în instrucţiunile M.S. Cantităţile de stupefiante rămase neconsumate de la bolnavii decedaţi vor fi restituite în termen de 10 zile unităţilor care le-au eliberat.

Legea menţionată a fost completată cu instrucţiunile nr.103/1970 a căror anexe cuprind: listele produselor şi substanţelor stupefiante, produse şi substanţe supuse regimului legii 73/1969 (lista I); produse şi substanţe stupefiante care se pot prescrie şi elibera pe formulare obişnuite (fără timbru sec), care nu se reţin la farmacii (lista II).

Scanned with OKEN Scanner

Lista I. *Produse şi substanţele stupefiante supuse regimului stabilit prin prevederile Legii nr. 73/1969 privind regimul produselor şi al substanţelor stupefiante.*

acetildihidrocodeină
acetilmetadol
acetorfin
alfacetilmetadol
alfameprodin
alfametadol
alfaprodin
amfetamină
anileridin
benzetidin
benzilmorfină
betacetilmetadol
betameprodin
betametadol
betaprodin
bezitramid
butirat de dioxafetil
Cannabis (rezină, extract, tinctură)
Capita papaveris
cetobenidon
clonitazen
Cocae folium
cocaină
codeină
codoxim
desomorfină
dexamfetamină
dextromoramid
diampromid
dietiltiambuten
difenoxilat
dihidrocodeină
dihidromorfină
dimefeptanol
dimenoxadol
dimetiltiambuten
dipipanon
ecgonină
etilmetiitiambuten
etilmorfină
etonitazen
etorfin
etoxeridin
fenadoxon
fenampromid
fenazocin
fenmetrazin
fenomorfan
fenoperidin
fentanil
folcodin
furetidin
heroină
hidrocodon
hidromorfinol
hidromorfon
hidroxipetidin
isometadon
levofenacilmorfan
levometorfan
levomoramid
levorfanol
lilprodin
lisergid
metadon
metadon-intermediat
metamfetamină
metazocin
metildesorfin
metildihidromorfină
metilfenidat
metopon
mirofin
moramid-intermediat
morferidin
morfină N-oxid
morfină
nicocodin
nicodicodin
nicomorfină
noracimetadol
norcodeină
norlevorfanol
normetadon
normorfină
norpipanon
Opium
oxicodon
oximorfon
petidină
piminodin
pipradrol
piritramid
proheptazin
properidin
racemetorfan
racemoramid
racemorfan
tebacon
tebaină
trimeperidin

Scanned with OKEN Scanner

Lista 1.b. *Lista produselor şi substanţelor prevăzute în nomenclatorul de medicamente al Ministerului Sănătăţii şi supuse prevederilor Legii 73/1969 privind regimul produselor şi al substanţelor stupefiante.*

Specialităţi farmaceutice

Anapetol (Suplin), comprimate
Benzedrin, comprimate
Centedrin, comprimate
Fentanyl, fiole
Hexapon (Opicalm), fiole
Dihidromorfon (Dilauden), fiole
Hidromorfon atropin (Dilauden-atropin), fiole
Hidromorfon scopolamin (Dilauden-scopolamin), fiole
Mialgin, fiole
Morfină, fiole
Morfină atropină, fiole
Sintalgon, comprimate şi fiole

Produse galenice

Mixtura anaestesica cocaini (soluţie Bonain)
Pulvis opii et ipecacuanhae (pulbere de opiu şi ipeca, sinonim: pulvis Doveri)
Sirop de opiu
Sirop de opii diluat
Tinctura anticolerina
Tinctura de opiu
Tinctura de opii compusă

Substanţe pentru uz farmaceutic

Clorhidrat de etilmorfină, sinonim Dionină
Clorhidrat de cocaină
Codeină
Clorhidrat de codeină
Fosfat de codeină
Extract uscat de opiu
Clorhidrat de morfină
Opiu pulbere
Opiu concentrat; sinonime: Omnopon, Pantopon

Scanned with OKEN Scanner

Lista IIa. *Lista produselor şi a substanţelor stupefiante exceptate de la prevederile art. 7 din Legea nr. 73/1969 ce se pot prescrie şi elibera pe formulare obişnuite (fără timbru sec) care nu se reţin de farmacii.*

Clorhidrat de etilmorfină; sinonim: Dionină şi săruri;
Codeină şi săruri;
Pulberea de opiu şi ipeca; sinonime: pulvis Doveri, până la cantitatea de 3 g;
Sirop de opiu până la cantitatea de 25 g;
Sirop de opiu diluat până la cantitatea de 50 g;
Tincturile de opiu prevăzute în Farmacopeea română în vigoare până la cantitatea de 1,5 g;

Lista IIb. *Se pot elibera la cerere, fără prescripţie medicală*:
- tinctură anticolerina; sinonim: tinctura Davilla, până la cantitatea de 10 g, cu condiţia de a se înregistra în registrul de copiere a reţetelor: data, cantitatea eliberată, numele şi prenumele pacientului şi adresa.
- ceaiurile medicinale în compoziţia cărora intră *capita papaveris* (capete de mac).

Scanned with OKEN Scanner

V. REDACTAREA REŢETEI MEDICALE

Concepută ca un act ştiinţific şi oficial eliberat de către medic, act în care sunt enumerate, în raport cu diagnosticul, medicamentele necesare unui tratament (etiologic, patogenic, simptomatic, după caz) sau substanţe ce se vor administra în scop preventiv, reţeta medicală constituie un mijloc de legătură între medicul consultant şi farmacistul care urmează să prepare şi să elibereze remediile necesare bolnavului.

Reţetele pot fi scrise pe orice fel de hârtie dar, în mod tradiţional (şi conform prevederilor oficiale) prescrierea se face:

- pe formulare de reţete pentru tratamentul ambulatoriu;
- pe condici de prescripţii medicale pentru bolnavii spitalizaţi;
- pe condici de aparat, pentru "aparatele" şi trusele de urgenţă ale secţiilor şi serviciilor din unităţile sanitare.

În mod obligatoriu reţetele prescrise bolnavilor care beneficiază de gratuitate vor fi completate numai pe formularele aprobate de Ministerul Sănătăţii.

Părţile reţetei

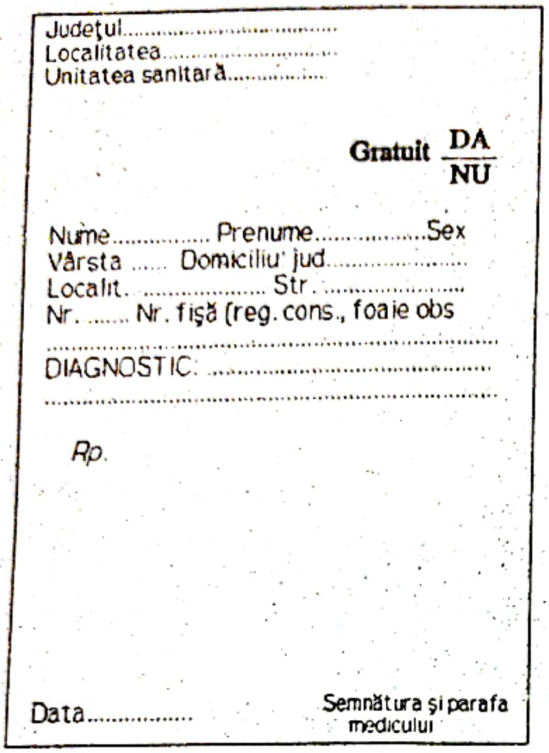
Pentru schematizare, părţile unei reţete pot fi prezentate după cum urmează:

1. Antetul
2. Subscripţia sau invocaţia
3. Inscripţia
4. Subscripţia
5. Instrucţia
6. Data, semnătura şi parafa medicului
7. Adnotaţia

Aceste părţi se regăsesc în reţetele scrise peste tot în lume, cu menţiunea că, ordinea lor nu este întotdeauna cea prezentată mai sus. Astfel, de exemplu, în Franţa şi Elveţia instrucţia precede inscripţia, subliniindu-se astfel că reţeta se adresează în primul rând bolnavului. Diferenţe de la ţară la ţară mai apar şi în privinţa altor părţi din reţetă, după cum se va arăta mai jos.

Antetul de pe formularele tipărite la noi în ţară cuprinde următoarele date: judeţul, localitatea, unitatea sanitară, gratuit Da/Nu, apoi date despre bolnav: nume, prenume, vârsta, domiciliu, numărul fişei din registrul de consultaţie sau a foii de observaţie şi diagnosticul (fig.)

Scanned with OKEN Scanner



Judeţul.....
Localitatea.....
Unitatea sanitară.....

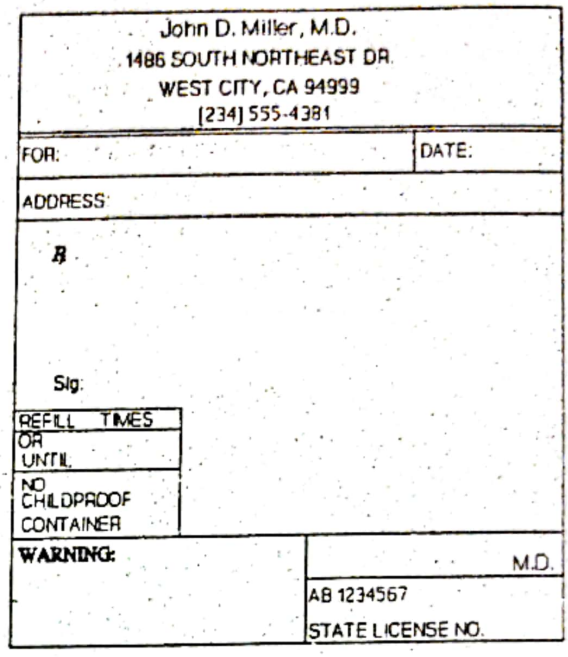
Gratuit **DA** / **NU**

Nume..... Prenume.....Sex
Vârsta ..... Domiciliu' jud.....
Localit. ..... Str. .....
Nr. ..... Nr. fişă (reg. cons., foaie obs
.....
DIAGNOSTIC: .....
.....

Rp.

Data..... Semnătura şi parafa medicului

Formular de reţete folosit în România.



John D. Miller, M.D.
1486 SOUTH NORTHEAST DR.
WEST CITY, CA 94999
(234) 555-4381

FOR: DATE:

ADDRESS:

℞

Sig:

REFILL TIMES
OR
UNTIL
NO
CHILDPROOF
CONTAINER

WARNING:

M.D.

AB 1234567
STATE LICENSE NO.

Exemplu de formular folosit în S.U.A.

Toate aceste date au importanţă lor, nu numai medicală, ci şi statistică, economică, juridică.

În ţările unde se practică consultaţii în cabinete particulare, antetul cuprinde obligatoriu numele, adresa şi telefonul medicului consultant, în afara datelor despre bolnav.

Subscripţia sau invocaţia rămasă ca un simbol pentru toate reţetele se înseamnă cu Rp sau Rx însemnând prescurtarea cuvântului recipe = ia (în limba latină). Linia oblică care parează R-ul pare a fi o relicvă a unui simbol antic ce reprezenta o rugăciune către Jupiter. Oricum, prin această prescurtare tradiţională medicul se adresează farmacistului, ea reprezentând "o legătură sentimentală cu trecutul" (Lawrence & Bennet).

Inscripţia este partea reţetei ce cuprinde medicaţia prescrisă (unii autori numesc această parte prescripţie). Ea poate cuprinde:

- medicamente tipizate (industriale) care se înscriu în reţetă cu denumirea comercială atunci când medicul doreşte ca bolnavul său să primească produsul unei anumite firme.

Când însă în farmacii există posibilitatea să se găsească acelaşi medicament produs de mai multe firme şi medicul nu are o preferinţă, se poate scrie denumirea comună internaţională urmând ca farmacistul să elibereze

Scanned with OKEN Scanner

preparatul pe care îl are în stoc în acel moment sau cel care convine mai mult pacientului ca mod de prezentare şi preţ de cost (factori importanţi în asigurarea cooperării, după cum s-a arătat anterior).

Exemplul de mai sus este valabil numai în cazul în care produsul conţine o singură substanţă activă, de exemplu carbocromenă (preparate comerciale: Carbocromen, Chromonar, Intensain, Intercordin). Dacă produsul este condiţionat în doze diferite se va indica la inscripţie şi doza recomandată, de exemplu:

Rp/ Cloramfenicol 0,250 g
sau
Rp/ Cloramfenicol 0,125 g

Dacă preparatul farmaceutic prescris conţine un amestec de substanţe active, cu un nume comercial, atunci este obligatoriu ca în reţetă să figureze cu acest nume. Din cauza posibilităţii de a se confunda denumirile (deoarece multe dintre ele seamănă), unii autori recomandă a se preciza în paranteză şi firma producătoare pentru a se evita eventualele erori. Exemplu:

Rp/ Enerbol (Polfa) sau Rp/ Encephabol (Merk)

- preparate oficinale la care se va scrie numele din farmacopee (pot fi specifice unei farmacopei dintr-o singură ţară sau pot fi admise şi în farmacopeile din mai multe ţări). Provin de obicei din preparate magistrale mult prescrise şi a căror utilitate s-a verificat în timp. Sunt alcătuite din una sau mai multe componente având o singură denumire oficinală, ceea ce face să nu fie necesară transcrierea formulei complete a preparatului. Se pot prescrie ca atare sau se pot adăuga ingredientelor unei reţete magistrale. Exemplu: Tinctura Davilla, pulbere Dover, tinctura beladona ş.a.

- preparate magistrale în care medicul are libertatea de a alege ingredientele în raport cu forma clinică de boală, stare generală a bolnavului, toleranţă, boli asociate etc. El va individualiza tratamentul adaptând dozele la caracteristicile individuale ale pacientului atunci când preparatele tipizate existente nu satisfac acest deziderat. Pentru a prescrie corect o reţetă magistrală medicul trebuie să cunoască bine şi incompatibilităţile farmaceutice şi interacţiunile medicamentoase pentru a le evita. De fapt la noi s-au editat şi difuzat la medici tabele cu astfel de interacţiuni sub competenta redactare a prof.D.Dobrescu.

Nu este recomandabil să se asocieze substanţe ale căror acţiuni separate sau combinate nu se cunosc şi despre care nu există observaţii clinice sau studii experimentale.

Documentarea farmacologică a medicului, efortul său stăruitor de a se

Scanned with OKEN Scanner

informa se reflectă în conţinutul reţetei în arta de a prescrie diverse asocieri de substanţe medicamentoase.

Preparatul magistral conţine una sau mai multe componente care se trec în următoarea ordine:

- *medicamentul de bază* - conţine substanţa cea mai activă ce justifică prescripţia respectivă;
- *solubilizantul* ce se prescrie după medicamentul de bază în cazul când acesta necesită un solvent deosebit de excipient (exemplu bromoformul este solubil numai în alcool 1/15);
- *medicamentul adjuvant* (ce potenţează efectul medicamentului de bază) - se pot adăuga în acest scop mai multe substanţe;
- *corectivul* poate fi format din una sau mai multe substanţe dulci sau aromatizante ce au un rol în mascarea gustului sau mirosului neplăcut al celorlalte ingrediente;
- *excipientul* (sau vehicol) determină forma farmaceutică şi constituie mediul ce înglobează substanţele prescrise având rol de solvent sau diluant.

Toate componentele enumerate pot lipsi din reţetă dacă utilizarea lor nu se justifică, cu excepţia medicamentului de bază.

Denumirea preparatului se poate scrie în limba română sau în limba latină. Când enumerarea se face în limba latină se foloseşte genitivul pentru substanţe şi acuzativul pentru cantităţi. Prescrierea "amestecată" cu cuvinte latineşti şi româneşti este generatoare de confuzii şi poate da naştere la accidente. Există, de altfel, tendinţa de a se renunţa la scrierea reţetei în limba latină şi acest lucru este clar argumentat de Laurence şi Bennett: "Este atât de inutil cât şi imprudent a se încerca să se continuie formele tradiţionale de a prescrie în latineşte, deoarece uşurinţa în prescriere se realizează doar printr-o practică continuă. A încerca să se utilizeze termeni care nu pot fi amintiţi înseamnă a fi pus în încurcătură şi a realiza o reţetă de neânţeles sau mai rău, una incorectă".

Autorii acestei lucrări care au parcurs numeroase reţete scrise pe tot teritoriul Moldovei de către absolvenţi ai IMF-urilor din toată ţara au remarcat obicelul de a se scrie reţetele parţial în limba latină, parţial în limba română, ceea ce poate genera, aşa cum am arătat confuzii. De aceea, autorii recomandă scrierea reţetei în limba română pentru a mări claritatea mesajului către farmacist şi pentru a spori încrederea bolnavului care va coopera mai bine atunci când ştie exact ceea ce i se prescrie.

Se va scrie numele ştiinţific al medicamentului în denumirea oficializată. Nu se admite scrierea denumirilor populare sau a simbolurilor chimice. Se va

Scanned with OKEN Scanner

scrie citeţ, evitându-se prescurtările neuzuale, mai ales la denumirile substanţelor chimice (de exemplu a scrie Bar.sulfur. creează confuzia între Barium sulfuricum şi Barium sulfuratum care este toxic !).

Cantităţile vor fi exprimate în cifre şi litere, cu excepţia ingredientelor ce intră în compoziţia preparatelor magistrale, care nu conţin produse toxice sau stupefiante - care se vor prescrie numai în cifre. Dozele nu trebuie să depăşească valorile maxime admise în farmacopee. În cazuri deosebite, când medicul apreciază necesară depăşirea dozelor maxime, după specificarea cantitităţii prescrise, va adăuga menţiunea "*sic volo*".

Pentru sugari şi copii calculul dozelor se va face după formulele prezentate în cap. "Doze şi unităţi de măsură" fie "mai bine" în conformitate cu prospectele şi tabelele de doze ce trebuie să se găsească continuu la dispoziţia medicului (Dobrescu, Mungiu).

Numele fiecărui medicament se scrie pe un rând separat cu literă mare şi în dreptul fiecăruia se scrie doza respectivă exprimată în grame pentru medicamentele solide şi lichide (cu cifre arabe). Pentru lichidele foarte active (ex.tincturi) când volumul este mic, doza poate fi indicată în picături (cu cifre romane!). La doze foarte mici este indicat, pentru a se evita orice neânţelegere între medic şi farmacist, să se scrie cantitatea şi în litere, de exemplu 0,0001 g (o zecime de miligram).

Când două substanţe se scriu în cantităţi egale ele se înglobează într-o acoladă urmată de abrevierea "aa" şi cifra respectivă, ceea ce înseamnă "din fiecare câte..." În funcţie de tipul reţetei în inscripţie medicamentele pot fi trecute pe doză parţială sau totală.

Subscripţia cuprinde indicaţii adresate farmacistului. Aici sunt cuprinse detalii privind forma farmaceutică în care trebuie preparate şi/sau eliberate substanţele menţionate în instrucţie, numărul de doze, detalii tehnice de preparare (de exemplu filtrat, sterilizat, depirogenat). Un număr de abrevieri devenite convenţionale uşurează comunicarea cu farmacistul şi economisesc timpul medicului dar, se recomandă a fi folosite numai după o bună înţelegere a sensului lor sau mai bine a se folosi corespondentul lor în limba română. Folosirea lor în original se impune numai în condiţiile în care medicul şi farmacistul nu vorbesc aceeaşi limbă, fiind proveniţi de la şcoli medicale din diferite ţări. Lista acestor abrevieri este prezentată în Anexa I.

Pentru preparatele tipizate în această parte a reţetei se indică forma farmaceutică sau când preparatul se găseşte într-o singură formă, tipul de ambalaj (ex. flacon Nr. II).

Regulamentul de prescriere a medicamentelor prevede că "la preparatele magistrale divizate (capsule, pilule, supozitoare etc) numărul total al diviziunilor

Scanned with OKEN Scanner

prescrise să fie înscrise în cifre şi litere", indicaţie foarte puţin respectată de către majoritatea medicilor.

În funcţie de modul în care au fost scrise în inscripţie, cantităţile (pe doză totală sau parţială) se va menţiona la subscripţie divizarea sau multiplicarea dozelor.

Instrucţia este partea din reţetă ce se adresează bolnavului prin intermediul farmacistului. Ea debutează cu prescurtarea "D.s." (detur signetur) semnificând ,în traducere, dă şi scrie (etichetează). Farmacistul care va elibera medicamentul are obligaţia de a transcrie pe ambalajul respectiv indicaţiile din instrucţia reţetei pentru fiecare medicament în parte. Instrucţia se scrie citeţ, detaliat, fără prescurtări şi se explică şi bolnavului atât de către medic cât şi de către farmacist.

Instrucţia cuprinde: calea de administrare, doza parţială, intervalul dintre doze, durata administrării, indicaţii speciale (ex. înainte de masă, între mese etc.).

Este interzis a se folosi formule ca "după aviz", "după sfat" sau "*suo nomine*".

Indicaţiile privind modul de întrebuinţare trebuie scrise pe etichetă în **limba pe care o cunoaşte bolnavul mai bine**, având în vedere ipoteza că medicul sau farmacistul posedă cunoştinţele lingvistice necesare.

În cazul în care un medicament va trebui administrat în mod repetat, medicul va face menţiunea "*repetatur*" urmată de numărul indicat de repetări. În cazul folosirii într-o boală cronică a unui medicament pe care bolnavul nu l-a mai utilizat, se va prescrie iniţial o cantitate mai mică, pentru a se urmări toleranţa bolnavului şi, dacă acesta tolerează medicamentul la repetare, bolnavul va putea să-şi procure cantităţi mai mari. În felul acesta se evită iniţial risipa de medicamente, iar ulterior, deplasările inutile ale bolnavului.

Când indicaţiile nu încap pe faţa reţetei ele se pot continua pe revers dar medicul are obligaţia de a atrage atenţia farmacistului prin menţiunea "*verte*" (întoarceI).

În reţetă pot fi scrise pe acelaşi formular preparate industriale, oficinale şi formule magistrale cu menţiunea ca fiecare din ele să poarte un număr şi să fie separate între ele prin semne distinctive ca: +, =, + +, + + +.

Toate menţiunile de pe unicat vor apare şi pe duplicat - respectiv pe triplicat - prin folosirea obligatorie a hârtiei copiative (indigo). De aceea, se recomandă ca reţetele să fie scrise citeţ cu ajutorul unui stilou cu bilă (pix), creion chimic sau să fie dactilografiate.

După completarea reţetei medicul va scrie data, va verifica atent reţeta şi, dacă este încredinţat că totul a fost scris corect, va semna şi va pune

Scanned with OKEN Scanner

parafa.

Condicile de prescripţie trebuie contrasemnate şi de către medicul şef de secţie sau înlocuitorul acestuia (cu excepţia medicamentelor prescrise la contravizită, în cazuri de urgenţă sau de către medicul de gardă).

Pe toate exemplarele emise de către unităţi de stat se va aplica şi ştampila unităţii sanitare.

Reţetele scrise confuz, indescifrabile pot atrage după sine neexecutarea lor. Prescripţiile neconforme nu se execută decât după completarea de către medic a tuturor datelor şi menţiunilor legale. În caz de urgenţă dacă greşelile de redactare a reţetei nu constituie abateri de la normele tehnice de prescriere care ar putea avea consecinţe dăunătoare asupra stării sănătăţii bolnavului, reţeta va putea fi executată. Regulamentul prevede că "*în toate cazurile reţetele greşit formulate se predau conducerii unităţii sanitare pentru luarea măsurilor corespunzătoare, răspunderea revenind medicului care a formulat prescrierea*".

Medicul are obligaţia de a încunoştiinţa bolnavul asupra termenului de valabilitate a reţetei în cazurile când beneficiază de gratuitate dar şi în celelalte cazuri deoarece neexecutarea la termen a reţetei poate determina trecerea bolnavului în alt stadiu al bolii sale, stadiu în care medicaţia prescrisă poate fi caducă sau chiar dăunătoare.

Instrucţiunile ce prevăd perioadele pentru care pot fi prescrise medicamente destinate bolnavilor ce beneficiază de gratuitate prevăd următoarele:

a) pentru tratamentul ambulatoriu

- până la trei zile în afecţiuni acute;
- 8-10 zile în afecţiuni cronice;
- până la 30 zile pentru afecţiuni cardiace, neuropsihice, endocrinopatii, tuberculoză, poliartrită cronică evolutivă, spondilartrită anchilozantă, lupus eritematos şi pentru bolnavii de cancer.

Reţetele sunt valabile trei zile de la data emiterii lor.

Termenul de valabilitate va putea fi prelungit prin viza unităţii farmaceutice, în cazul când reţetele prescrise pentru tratamentul bolilor cronice nu vor putea fi executate datorită lipsei temporare a unor medicamnte.

b) pentru bolnavii spitalizaţi, prescrierile de medicamente se fac pentru 24 ore cu excepţia zilelor de repaos sau pentru închiderea temporară a farmaciei în care caz se vor scrie pentru 48 ore sau maximum 72 ore.

Pentru bolnavii cu evoluţie subacută sau cronică (tuberculoză, psihiatrie etc.), medicamentele pot fi prescrise pentru 48 ore.

c) pentru "aparatele" unităţii sanitare se vor prescrie medicamentele

Scanned with OKEN Scanner

necesare asigurării consumului pentru 3-7 zile, potrivit specificului şi nevoilor secţiei sau serviciului respectiv şi în limitele stabilite de baremul Ministerului Sănătăţii pentru trusele de urgenţă.

În unităţile sanitare, la bolnavii ce beneficiază de gratuitate este strict interzis a se prescrie medicamente care nu figurează în nomenclatorul Ministerului Sănătăţii.

Dacă însă se consideră necesar un medicament care nu este trecut în nomenclator, există posibilitatea ca prin intermediul Direcţiei sanitare judeţene să se solicite Direcţiei farmaceutice şi aparaturii medicale din Ministerul Sănătăţii completarea nomenclatorului, dacă argumentarea solicitării este serios documentată.

1. Prescrierea reţetelor magistrale mai uzuale

Poţiunea (vezi definiţia la descrierea formelor medicamentoase).

Exemplul 1. Se indică sub formă de poţiune aminofenazonă 20 cg pe doză parţială (d.p.) şi nicetamidă soluţie 25%, 10 picături/d.p. Se va administra cu linguriţa (d.p. fiind o linguriţă), câte o linguriţă de 2 ori pe zi, timp de 5 zile.

Fiind o formă lichidă, inscripţia va fi calculată pe doză totală (d.t.), iar scopul pentru care se indică (antipiretic) nu contraindică adăugarea unui corectiv al gustului, sirop în proporţie de 20%. Se poate adăuga şi un conservant pentru a împiedica dezvoltarea fungilor (exemplu, nipagin 0,05%).

Calcule: - aminofenazona 20 cg/d.p. x 2/zi x 5 zile = 200 cg = 2 g.
- nicetamida 10 pic./d.p. x 2/zi x 5 zile = 100 pic.

Deoarece numărul de picături depăşeşte echivalentul unui gram (1 g soluţie apoasă = 20 pic.), cele 100 pic. vor fi transformate în grame:

20 pic..... 1 g
100 pic.....x x = 100 x 1 : 20 = 5 g

deci doza totală de soluţie de nicetamidă este de 5 g.

Pentru calcularea cantităţii de sirop se va afla întâi cantitatea totală de poţiune. Aceasta se determină prin înmulţirea conţinutului unei linguriţe (d.p.) cu numărul total de d.p., care este 10 (1 linguriţă x 2/zi x 5 zile).

Deci 5 g x 10 = 50 g = d.t. de poţiune.

La această cantitate de poţiune se va calcula 20% sirop:

100 g poţiune.....20 g sirop
50 g poţiune.....x x = 50 x 20 : 100 = 10 g

Toate calculele fiind efectuate se poate scrie reţeta:

Scanned with OKEN Scanner

Superscripţie

Rp/ Aminofenazona 2 g
Nicetamidă 5 g
Sirop 10 g
Nipagin 0.025 g
Apă distilată ad 50 g
M.f.potio
D.s. Intern, câte 1 linguriţă x 2/zi, 5 zile. Se va agita înainte de întrebuinţare.
Data, Semnătura/parafa

Exemplul 2 Se administrează sub formă de poţiune clorpromazină hidroclorică 10 mg/d.p., folosind ca excipient şi corectiv aromatizant în acelaşi timp, apa de mentă şi apa de melisă în părţi egale; se va administra câte o lingură (d.p.) de 6 ori pe zi (d.pe zi), timp de 3 zile. Fiind o poţiune pentru calmarea greţurilor şi vărsăturilor, nu se adaugă corectiv edulcorant (sirop).

Calcule: - clorpromazină 10 mg (d.p.) x 6 (d.zi) x 3 zile = 180 mg = 0,18 g;
- excipient: 1 lingură (d.p.) x 6 (d.zi) x 3 zile = 18 linguri; 15 g (1 lingură) x 18 (nr.total al dozelor parţiale) = 270 g (cantitatea totală de poţiune).

Deoarece excipientul este format din două componente, se va lua din fiecare câte jumătate din greutatea totală (câte 135 g din fiecare), cantitatea de substanţă activă fiind foarte mică nu este necesar să se scadă din cantitatea totală de poţiune.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Clorpromazină hidroclorică 0,18 g
Apă de mentă | aa ad 135 g
Apă de melisă |
M.f.potio
D.s. Intern, câte 1 lingură x 6/zi, 3 zile. Se repetă la nevoie. Se păstrează la rece.
Data, Semnătura/parafa

Exemplul 3: Se indică o poţiune hipnotică cu cloralhidrat 0,5 g/d.p. Se va administra câte 1 linguriţă (d.p.) seara, 6 zile. Pentru gust se va

Scanned with OKEN Scanner

adăuga sirop de coji de portocală 20% iar pentru acţiunea iritantă a substanţei active, mucilagiu de gumă arabică 20%.

Calcule:
- cloralhidrat 0,5 g/d.p. x 6 zile = 3 g
- cantitatea totală de poţiune: 1 linguriţă (5 g) x 6 = 30 g
- mucilagiu şi sirop câte 20%:

100 g..... 20 g
30 g..... x x = 20 x 30 : 100 = 6 g

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Cloralhidrat 3 g
Sirop de coji de portocală | aa 6 g
Mucilagiu de gumă arabică |
Apă distilată ad 30 g
M.f.potio
D.s.Intern, câte 1 linguriţă seara la culcare.
Data, Semnătura/parafa

Siropul medicamentos

Se indică, în sirop, tetraciclină 50 mg/kgc/zi (pentru 24 ore), divizat în 4 doze parţiale/zi, timp de trei zile, la un copil de 30 kg. Se va administra cu linguriţa (d.p.) la fiecare 6 ore.

Se calculează şi se prescrie ca şi poţiunea cu diferenţa că excipientul este siropul şi în acest caz nu mai este necesar un corectiv al gustului. La calcularea cantităţii de sirop se va ţine seama că la o linguriţă corespund 6,5 g sirop. Se va utiliza conservant nipagin 0,1%.

Calcule:
- tetraciclina 50 mg/kgc/zi x 30 kg x 3 zile = 4500 mg = 4,5 g;
- siropul 6,5 g (1 linguriţă) x 4/zi x 3 zile = 78 g;
- nipagin 100 g.....o,1 g
78 g..... x x = 78 x 0,1 : 100 = 0,078g

Prescrierea reţetei

Superscripţie

Rp/ Tetraciclina 4,5 g
Nipagin 0,078 g
Sirop ad 78 g
M.
D.s. Intern, câte 1 linguriţă la fiecare 6 ore, 3 zile.
Data Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Infuzia

Prezintă particularitatea că forma farmaceutică se indică la inscripţie înaintea bazei (drogul vegetal), iar excipientul nu mai apare pe ultimul loc ci, cantitatea de apă în grame se trece pe acelaşi rând cu cantitatea de drog, fiind separată printr-o linie oblică, exemplu 5/130 g. La subscripţie nu mai apare nici o indicaţie (poate lipsi), sau se poate folosi o formulă generală, cum ar fi "F.s.a." sau "F.l.a."

Exemplu: - se va prescrie o infuzie de specii pectorale 5%, la care se mai adaugă benzoat de sodiu 50 cg/d.p. Nefiind nici o contraindicaţie se va îndulci cu sirop 20%. Se va administra cu lingura, 4 linguri/zi (doza parţială fiind o lingură), timp de 2 zile. Nu se prescrie pe mai multe zile pentru că se alterează şi se va indica la instrucţie - se repetă la nevoie.

Calcule - se calculează mai întâi cantitatea totală de infuzie înmulţindu-se conţinutul unei doze parţiale (1 lingură) cu numărul total de d.p.: 15 g (1 lingură) x 4/zi x 2 zile = 120 g. La această cantitate se află apoi ce doză de drog este necesară pentru a asigura o concentraţie de 5% :

100 g..... 5 g drog

120 g..... x x = 120 x 5 : 100 = 6 g.

- benzoat de sodiu 50 cg/d.p. x 4/zi x 2 zile = 4 g

Spre diferenţă de poţiune, la care în dreptul excipientului se trece cantitatea totală de poţiune precedată de cuvântul ad, la infuzie este necesar să se treacă exact cantitatea totală de infuzie (120 g în exemplul dat) din care se va scădea cantitatea de sirop şi celelalte componente care modifică în mod semnificativ volumul preparatului. Diferenţa reprezintă cantitatea de excipient.

Exemplu: - din 120 g se vor scade 24 g sirop şi 4 g benzoat de sodiu, rămânând 92 g apă distilată.

După cum se vede, cantitatea de drog nu se scade din cantitatea totală de infuzie, pentru că aceasta nu intră în forma medicamentoasă finală (se foloseşte numai filtratul).

Prescrierea reţetei:

Scanned with OKEN Scanner

Superscripţie

Rp/ Infuzie de specii pectorale 6/96 g
Benzoat de sodiu 4 g
Sirop 24 g
F.s.a.
D.s. Intern, câte 1 lingură x 4/zi, 2 zile
Se repetă la nevoie
Data, Semnătura/parafa,

Decoctul

Se prescrie ca şi infuzia cu menţionarea formei la inscripţie de "decoct".

Exemplu: se prescrie un decoct de rădăcină de *Althea* 6%, la care se mai adaugă licoare amoniacală anisată 10 pic/zi. Se va administra câte 1 lingură x 5/zi, 2 zile.

Calcule:

- cantitatea totală de decoct: 15 g (d.p.) x 5 (d.p.) x 2 zile = 150 g;
- cantitatea de drog: 100 g.....6 g drog
  150 g.....x x = 150 x 20 : 100 = 30 g
- licoare amoniacală anisată: 10 pic/zi x 2 zile = 20 picături;
- cantitatea de apă: 150 g - 30 g (siropul) = 120 g.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Decoct de rădăcină *Althea* 9/120 g
Licoare amoniacală anisată XX pic.
Sirop 30 g
F.s.a.
D.s. Intern, câte 1 lingură x 5/zi, 2 zile.
Se repetă la nevoie
Data, Semnătura/parafa,

Picăturile apoase

Sub această formă se prescriu medicamente foarte active care se dau în cantităţi mici (miligrame sau zecimi de miligram pe doză parţială). Excipientul este apa distilată, iar doza parţială constă obişnuit din 10-20 picături. Când substanţa este foarte toxică se va prescrie numai cât este

Scanned with OKEN Scanner

necesar pentru tratamentul respectiv.

Exemplu: - se prescrie atropină sulfurică 1 mg/d.p., în 10 picături excipient, de 2 ori pe zi, 5 zile.

Calcule:

- atropina sulfurică 1 mg x 2/zi x 5 zile = 10 mg = 0,01 g;
- apă distilată 10 pic (d.p.) x 2/zi x 5 zile = 100 picături; fiind un număr mare de picături se vor transforma în grame:

20 pic.....1 g

100 pic..... x x = 100 x 1 : 20 = 5 g

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Atropină sulfurică 0,01 g
Apă distilată ad 5 g
M.f.solutio
D.s. Intern, câte 10 pic. x 2/zi, 5 zile
Nu se repetă
Data, Semnătura/parafa

Pulberea nedozată

Este forma de administrare a pulberilor puţin active care nu necesită o dozare precisă. Deoarece pe doză parţială (linguriţa) este cantitate mare de pulbere activă, nu este necesar să se mai adauge excipient (o pulbere inertă).

Exemplu: - se va prescrie un amestec de pulberi alcaline care să conţină hidroxid de aluminiu şi oxid de magneziu în părţi egale. Se va administra o cantitate totală de 100 g, din care va lua câte o linguriţă după mesele principale.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Hidroxid de aluminiu | aa 50 g
Oxid de magneziu
M.f.pulvis
D.s. Intern, câte 1 linguriţă imediat după mesele principale.
Data, Semnătura/parafa

Pachetul

Este o modalitate de administrare a pulberilor foarte active care se dau în cantităţi mici şi necesită o dozare precisă. Dacă pe doză parţială, cantitatea de pulbere activă este sub 0,5 g, se va adăuga excipient, o pulbere inertă

Scanned with OKEN Scanner

(lactoză), până la 0,5 g.

La inscripţie, substanţele vor fi trecute în ordinea importanţei, conform regulei generale de scriere a inscripţiei, excipientul fiind trecut numai dacă este necesar. Cantităţile indicate în dreptul fiecărei substanţe pot reprezenta fie doza totală, fie doza parţială. În dreptul excipientului se va nota greutatea totală a unui pachet sau a cantităţii de pulbere necesară întregului tratament, precedată de cuvântul "ad" (până la).

La subscripţie se va indica forma farmaceutică, numărul total de doze parţiale necesar pentru întreg tratamentul şi operaţia prin care se obţine acest număr de doze parţiale (pachete). Dacă inscripţia a fost calculată pe doză parţială, la subscripţie se va indica formula: D.t.d. pachete Nr. (dă asemenea doze pachete Nr.); dacă inscripţia a fost calculată pe doză totală, la subscripţie se va indica: Div.in p.aeq. pachete Nr.(împarte în părţi egale pachete Nr.).

Instrucţia se indică conform regulilor generale.

Exemplu 1. - se prescrie în pachete papaverină clorhidrică 4 cg/d.p. şi diazepam 5 mg/d.p. Se va administra câte 1 pachet de 3 ori/zi, 5 zile. Deoarece cantitatea de pulbere activă pe d.p. este foarte mică (5 cg), se va adăuga excipient lactoză până la 0,5 g.

Prescrierea reţetei pe doză parţială:

Superscripţie

Rp/	Papaverină clorhidrică		0,04 g
	Diazepam		0,075 g
	Lactoză	ad	0,50 g
	D.t.d. pachete Nr. XV		
	D.s. Intern; câte un pachet x 3/zi, 5 zile.		
	Data,		Semnătura/parafa

Prescrierea reţetei pe doză totală: în acest caz cantitatea unui pachet se va înmulţi cu numărul total de pachete (XV):

Superscripţie

Rp/	Papaverină clorhidrică		0,60 g
	Diazepam		0,075 g
	Lactoză	ad	7,50 g
	Div.in p.aeq. pachete Nr. XV		
	D.s. Intern, câte un pachet x 3/zi, 5 zile.		
	Data,		Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Exemplu 2. - se indică sub formă de pachete acid acetilsalicilic câte 50 cg/d.p. şi codeină fosforică câte 2 cg/d.p. Se va administra câte 1 pachet x 3/zi, 3 zile. În acest caz cantitatea de pulbere activă depăşind 50 cg şi fiind în volum sufient, nu este necesar să se adauge excipient.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Acid acetilsalicilic 0,50 g
Codeină fosforică 0,02 g
Dă asemenea pachete Nr. IX
D.s. Intern, câte 1 pachet x 3/zi, 3 zile.
Data, Semnătura/parafa

Capsula amilacee (caşeta)

Ca şi în cazul pachetelor, inscripţia poate fi indicată fie pe doză parţială, fie pe doză totală. Când cantitatea de pulbere activă este sub 25 cg pe capsulă, se va adăuga excipient, lactoză până la 0,25 g; când pe doză parţială (capsulă) se indică o cantitate mai mare de 25 cg de substanţă activă, nu mai este necesar să se adauge excipient, substanţa fiind ambalată în capsule de capacitatea adecvată (0,25, 0,50, 0,75, 1 g).

Exemplul 1: - se prescrie în caşete extract de beladona câte 2 cg/d.p. şi papaverină clorhidrică 4 cg/d.p. Se va da câte o caşetă de 3 ori/zi, 3 zile, în scop antispastic. Fiind cantitate mică de pulbere activă pe doză parţială (sub 25 cg), se va adăuga lactoză până la 0,25 g.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Extract de beladona 0,02 g
Papaverină hidroclorică 0,04 g
Lactoza 0,25 g
D.t.d. capsulae amylaceae Nr. IX
D.s. Intern, câte o capsulă x 3/zi, 3 zile.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 2: - se prescrie aminofenazonă câte 30 cg/d.p. şi cafeină natriubenzoică 10 cg/d.p., în scop analgezic. Deoarece cantitatea de substanţă activă pe un caşet depăşeşte 25 cg, nu mai este necesar să se adauge lactoză.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Aminofenazonă 0,3 g
Cafeină natriubenzoică 0,1 g
Dă asemenea caşete Nr. VI
D.s. Intern, câte o caşetă x 2/zi, 3 zile.
Data, Semnătura/parafa

Pilula

Este o formă de administrare a substanţelor foarte active care se dau pe doză parţială în cantităţi de ordinul centigramelor, miligramelor sau chiar mai puţin. Inscripţia se va indica totdeauna pe doză totală, iar cantitatea de excipient se poate nota în două moduri: fie că se trece greutatea totală a compoziţiei, necesară pentru întreg tratamentul, precedată de cuvântul "ad", fie că se notează prescurtat "q.s." (cantitate suficientă). Denumirea excipientului va fi trecută sub un nume general "excipient pilular" deoarece pentru prepararea pilulelor, în farmacie, se va alege excipientul adecvat substanţelor indicate la inscripţie.

La subscripţie se va specifica forma farmaceutică şi în câte pilule să se împartă cantitatea totală cerută. Greutatea unei pilule este de 25-30 cg.

Exemplu: - se prescrie sub formă de pilule teofilină 10 cg/d.p. şi acid nicotinic câte 5 cg/d.p. Se va da câte o pilulă x 3/zi, 5 zile, în scop vasodilatator. Se va calcula deci inscripţia pe doză totală. Fiecare doză parţială se va multiplica cu numărul total de pilule (3 pilule/zi x 5 zile = 15 pilule).

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Teofilină 1,50 g
Acid nicotinic 0,75 g
Excipient pilular q.s
Div.in p.aeq. pilulae Nr. XV
D.s. Intern, câte 1 pilulă x 3/zi, 5 zile
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Sau se mai poate scrie:

Superscripţie

Rp/ Teofilină 1,50 g
Acid nicotinic 0,75 g
Excipient pilular 4,50 g
Div.in p.aeq. pilulae Nr. XV
D.s. Intern, câte 1 pilulă x 3/zi, 5 zile

Data, Semnătura/parafa

În a doua reţetă s-a indicat greutatea totală a pilulelor, în grame, rezultată din înmulţirea greutăţii unei pilule (0,3 g) cu numărul total de pilule (15) precedată de cuvântul "ad".

Gargara

Se prescrie pe doză totală iar excipientul poate fi apa distilată, cel mai adesea, alcoolul sau amestec de apă, alcool şi glicerină. Substanţele active se indică în anumite proporţii faţă de excipient, fie că se dau în procente (ex. 2%, 5%), fie că se dau în părţi (1:5, 1:10). Se pot prescrie sub formă diluată, folosindu-se ca atare sau se prescriu sub formă concentrată, indicându-se la instrucţie în ce proporţie trebuie diluată cu apă.

Exemplul 1: - se prescrie gargară cu bicarbonat de sodiu 5% în cantitate de 200 g, excipientul fiind apa distilată.

Superscripţie

Rp/ Bicarbonat de sodiu 10 g
Apă distilată ad 200 g
M.f.solutio
D.s. Extern, câte o gargară de 2-3 ori/zi.

Data, Semnătura/parafa

Exeplul 2: - se prescrie o gargară cu clorat de potasiu 3%, având ca excipient apa distilată, în cantitate de 100 g. Fiind în formă concentrată se va indica pentru gargară o linguriţă la 1/2 pahar apă.

Prescrierea reţetei:

Scanned with OKEN Scanner

Superscripţie

Rp/ Clorat de potasiu 3 g
Apă distilată ad 100 g
M.f.sol.
D.s. Extern, pentru gargară, 1 linguriţă la 1/2 pahar cu apă, de 2-3 ori/zi.
Data, Semnătura/parafa

Colutoriu

Are ca excipient glicerina sau mierea de albine, sau un amestec în diferite proporţii.

Exemplul 1: - se prescrie un colutoriu cu borat de sodiu 3% în cantitate de 20 g. Se badijonează cavitatea bucală de 2-3 ori/zi.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Borat de sodiu 0;6 g
Glicerină ad 20,0 g
M.f.colutorium
D.s. Extern, se badijonează mucoasa bucală de 2-3 ori/zi.
Data, Semnătura/parafa

Inhalaţii

Excipientul este apa, alcoolul sau un amestec de alcool-apă în proporţii diferite.

Exemplul 1: - se prescrie pentru inhalaţii un amestec de mentol 2% şi eucaliptol 10%, în cantitate de 200 g. Se vor introduce câte 2 linguri într-un vas cu jumătate de litru de apă fierbinte. Se inhalează sub un prosop.

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Mentol 4 g
Eucaliptol 20 g
Apă distilată ad 200 g
M.f.sol.
D.s. Inhalaţii, câte 2 linguri la 1/2 litru apă fierbinte. Se inhalează sub un prosop.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Colirul sau picături oftalmice Excipientul este apa distilată în care se dizolvă substanţele active în anumite proporţii. Cantitatea totală de colir, indicată la inscripţie, poate reprezenta o cantitate aproximativă şi atunci se indică la instrucţie câte zile va urma tratamentul sau se dă cantitatea exactă necesară pentru perioada de tratament apreciată de medic.

Exemplul 1: - se prescrie un colir cu nafazolină clorhidrică 25 mg% şi acid boric 1%, în cantitate totală de 20 g. Se vor administra câte 2 picături de 3 ori/zi, în fiecare ochi, timp de 5 zile.

Superscripţie

Rp/ Nafazolină clorhidrică 0,005 g
Acid boric 0,20 g
Apă distilată ad 20,00 g
M.f.colir
D.s. Instilaţii, câte 2 picături în fiecare sac conjunctival, de 3 ori/zi, 5 zile.
Data, Semnătura/parafa

Exemplul 2: - se prescrie un colir cu pilocarpină clorhidrică 1%. Se vor administra câte 2 pic. de 2 ori/zi, în fiecare sac conjunctival, 10 zile. Pentru a prescrie cantitatea exactă de colir se vor înmulţi câte picături se dau pe doză parţială cu numărul total de doze parţiale, pentru ambii ochi. Apoi numărul total de picături se va transforma în grame şi prin regula de trei simplă, se va afla câtă substanţă activă este necesară pentru a rezulta o soluţie de 1%.

Calcule:

- cantitatea totală de colir: 2 pic (d.p.) x 2/zi x 10 zile x 2 ochi = 80 pic. = 4 grame apă distilată;
- pilocarpina: 100 g.....1 g pilocarpină
  4 g.....x x = 4 x 1 : 100 = 0,04 g

Prescrierea reţetei:

Superscripţie

Rp/ Pilocarpină nitrică 0,04 g.
Apă distilată ad 4,00 g
M.f.colir
D.s. Instilaţii, câte 2 picături de 2 ori/zi, în fiecare sac conjunctival, 10 zile.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Clisma

Excipientul este apa distilată. Când se administrează substanţe iritante se adaugă mucilagiu 20% sau tinctură de opiu 5 picături pentru o clismă (se evită provocarea de contracţii peristaltice şi deci este favorizată reţinerea clismei).

Dacă inscripţia este calculată pentru mai multe clisme, la instrucţie se va indica ce cantitate de soluţie să se administreze o dată (doza parţială). Obligator se va indica în prealabil o clismă evacuatoare.

Exemplu: - se prescrie o clismă cu cloralhidrat 2 g/d.p. Se va da pentru două clisme care se vor administra seara, înaite de culcare. Fiind o substanţă iritantă se adaugă mucilagiu. Cantitatea unei clisme să fie 150 g.

Superscripţie

Rp/ Cloralhidrat 4 g
Mucilagiu 60 g
Apă distilată ad 300 g
M.f.sol. pro clisma
D.s. Intrarectal, câte 150 g seara la culcare, după clismă evacuatoare.
Data, Semnătura/parafa

Supozitorul

Excipientul poate fi untul de cacao, glicerogelatina dar sunt mai preferaţi excipienţii sintetici. Inscripţia poate fi calculată fie pe doză totală, fie pe doză parţială. Cantitatea de excipient se poate indica precis (1 g, 2 g, 3 g) sau numai cu iniţialele q.s. (*quantum satis* = cantitate suficientă).

Exemplul 1: - se prescriu supozitoare pentru adulţi ce conţin aminofenazonă 30 cg/d.p. şi diazepam 1 cg/d.p. Se vor administra câte 2 supozitoare pe zi (doza parţială fiind 1 supozitor), timp de 5 zile. Se va prescrie pe doză parţială.

Superscripţie

Rp/ Aminofenazonă 0,30 g
Diazepam 0,01 g
Unt de cacao ad 3,00 g
D.t.d. suppositoria Nr. X
D.s. Intrarectal, câte 1 supozitor x 2/zi, 5 zile.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 2: - se prescriu supozitoare cu aminofilină 25 cg/d.p. Se va administra câte 1 supozitor de 3 ori pe zi, 4 zile. Se prescriu pe doză totală.

Superscripţie

Rp/ Aminofilină 3 g
Unt de cacao q.s.
Div.in p.aeq. supp. Nr.X //
D.s. Intrarectal, câte 1 supozitor x 3/zi, 4 zile.
Data, Semnătura/parafa

Ovule (globule vaginale)

Se prescriu ca şi supozitoarele, folosindu-se aceiaşi excipienţi, cu deosebirea că greutatea unui ovul este de 4-6 g. Şi în acest caz, cantitatea de excipient poate fi notată cu "q.s.".

Exemplu: - se prescriu ovule cu cloramfenicol 50 ctg/d.p. Se administrează câte un ovul la 12 ore, 3 zile. Se scrie pe doză parţială.

Superscripţie

Rp/ Cloramfenicol 0,5 g
Glicerogelatină q.s.
Fă asemenea ovule Nr. VI
D.s. Intravaginal, câte un ovul la 12 ore, 3 zile.
Data, Semnătura/parafa

Loţiunea

Se prescrie o loţiune cu oxid de zinc, talc şi glicerină, fiecare în proporţie de 25%, în excipient apă distilată. Se prescrie o cantitate de 200 g din care se aplică prin tamponare pe zona iritată.

Superscripţie

Rp/ Oxid de zinc
Talc
Glicerină | aa 50 g
Apă distilată ad 200 g
M.f.lotione
D.s. Extern, se tamponează zona iritată de 2-3 ori pe zi. A se agita înainte de întrebuinţare.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Mucilagiul medicamentos

Se prescrie oxid de zinc 20%, folosind ca excipient un mucilagiu, în cantitate de 150 g. Se tamponează zona iritată.

Superscripţie

Rp/ Oxid de zinc 30 g
Mucilagiu de metilceluloză ad 150 g
M.
D.s. Extern, se aplică de 2-3 ori pe zi pe zona iritată.
Data, Semnătura/parafa

Glicereul

Se prescrie un glicereu cu xilină clorhidrică 1% şi fenazonă 5%, în cantitate de 50 g. Se administrează sub formă de instilaţii, în otite, furuncule ale conductului auditiv extern.

Superscripţie

Rp/ Xilină clorhidrică 0,5 g
Fenazonă 2,5 g
Glicerină ad 50,0 g
M.
D.s. Se instilează în urechea afectată, câte 3 pic x 2/zi.
Data, Semnătura/parafa

Unguentul

Se prescrie un unguent cu cloramfenicol 1% în lanolină. Se cere o cantitate de 20 g. Se va administra în fiecare sac conjunctival, de 2 ori pe zi.

Superscripţie

Rp/ Cloramfenicol 0,2 g
Lanolină ad 20,0 g
M.f.ung.
D.s. Extern, se administrează în fiecare sac conjunctival de 2 ori/zi.
Data, Semnătura/parafa

Pasta

Conţine cantitate mare de pulbere, cel puţin 50%.

Exemplu: - se prescrie o pastă cu oxid de zinc şi amidon, fiecare în

Scanned with OKEN Scanner

BARCOD: 0843282388

proporţie de 25% într-un amestec de excipient de lanolină şi vaselină, în părţi egale. Se cere o cantitate de 100 g pastă.

Superscripţie

Rp/ Oxid de zinc | ad 25 g
Amidon
Lanolină | ad 25 g
Vaselină
M.f.pasta
D.s. Extern, se aplică pe zona iritată.
Data, Semnătura/parafa

Inv.
BIBLIOTE... U.M.F. IAŞ
Cota 927

Soluţia injectabilă

Excipientul este apa distilată, uleiul vegetal sau alţi solvenţi moderni; la inscripţie se indică substanţa activă şi excipientul, calculate pe doză totală; la subscripţie se indică: filtrarea, sterilizarea şi depirogenarea soluţiei şi dacă trebuie înfiolată, în câte fiole să se împartă; la instrucţie, în cazul în care soluţia este eliberată în flacon mare, se va preciza câţi ml de soluţie se vor administra.

Exemplul 1: - se prescrie o soluţie de glucoză 20% în cantitate de 200 ml. Se va administra câte 100 ml pe zi, în perfuzie.

Superscripţie

Rp/ Glucoză 40 g
Apă distilată ad 200 g
M.f.sol.; de filtrat, sterilizat şi depirogenat
D.s. Intravenos lent, în perfuzie, câte 100 ml/zi.
Data, Semnătura/parafa

Exemplul 2: - se va prescrie o soluţie de xilină 0,5%, în cantitate de 80 ml. Se va diviza în fiole de 20 ml, pentru infiltraţii în zona dureroasă.

Superscripţie

Rp/ Xilină clorhidrică 0,4 g
Apă distilată ad LXXX ml
M.f.sol.; de filtrat, sterilizat şi depirogenat
Div.in p.aeq. ampulae Nr.IV
D.s. Injectabil, pentru infiltraţii în zona dureroasă.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

2. Regulile generale de prescriere ale unui medicament oficinal

Preparatele oficinale se prescriu pe reţetă după aceleaşi reguli ca şi preparatele magistrale, cu următoarele particularităţi:

- la inscripţie se trece numai denumirea preparatului (fără să se indice toate componentele) şi cantitatea necesară;
- subscripţia poate lipsi, deoarece s-a trecut la inscripţie cantitatea de medicament cerută;
- instrucţia se notează după aceeaşi regulă ca şi la formularea magistrală.

Preparatele oficinale pot intra şi în compoziţia preparatelor magistrale; în acest caz, la inscripţie se va specifica denumirea oficinală a preparatului şi cantitatea necesară.

Exemplul 1:

Superscripţie

Rp/ Tinctură de *Nux vomica* 20 g
D.s. Intern, câte 10 pic x 3/zi, cu 1/2 oră înaintea meselor principale. Se repetă de două ori.
Data, Semnătura/parafa

Exemplul 2:

Superscripţie

Rp/ Spirt mentolat 1% 100 g
D.s. Extern, pentru fricţii.
Data, Semnătura/parafa

Exemplul 3:

Superscripţie

Rp/ Infuzie de rădăcină *Ipeca* 0,1/80 g
Benzoat de sodiu 4 g
Sirop codeină 10 g
F.s.a.
D.s. Intern, 1 linguriţă x 6/zi.
Data, Semnătura/parafa

3. Regulile generale de prescriere a unui medicament tipizat

Prescripţia medicală a formelor tipizate conţine obligator toate părţile reţetei, ca şi în cazul formelor magistrale, cu următoarele particularităţi:

Scanned with OKEN Scanner

- la inscripţie se notează denumirea comercială a preparatului (fără să se mai indice toate componentele) şi cantitatea de substanţă din forma medicamentoasă cerută; acest lucru este absolut necesar atunci când un medicament este condiţionat într-o anumită formă cu diferite dozări, ca de exemplu preparatul *Algocalmin* care este condiţionat în supozitoare cu 0,3 g sau 1 g. Deci la inscripţie va trebui să se indice din care supozitoare să elibereze farmacistul;
- la subscripţie se va indica, cu cifre romane, numărul total de doze (forme farmaceutice) necesare tratamentului (exemplu: fiole Nr.V, comprimate Nr.XX). Nu este permis să se noteze cantitatea totală de forme medicamentoase pe acelaşi rând cu denumirea preparatului, adică să se comprime inscripţia cu subscripţia. De exeplu:

Rp/ Ser fiziologic fiole X (greşit)

Rp/ Ser fiziologic
fiole Nr.X (corect)

- instrucţia se prescrie după aceleaşi reguli ca şi la formularea magistrală.

3.1. Exemple de prescriere a preparatelor tipizate

Comprimate

Exemplul 1: - se prescrie *Feniramin*, în comprimate, pentru un adult. Va lua câte 1 comprimat x 2/zi, 4 zile. În farmacie sunt comprimate cu 50 mg şi 10 mg substanţă activă. Se va specifica deci la inscripţie, din care comprimate dorim.

Superscripţie

Rp/ Feniramin 0,05 g
Comprimate Nr. VIII
D.s. Intern, câte 1 comprimat x 2/zi, 4 zile.
Data, Semnătura/parafa

Exemplul 2: - se prescriu comprimate de acid acetilsalicilic, câte 2 comprimate/d.p. x 3/zi, după mese, timp de 5 zile. Fiind

Scanned with OKEN Scanner

condiţionate într-o singură dozare (0,5 g) nu este obligator să se indice greutatea la inscripţie.

Superscripţie

Rp/ Acid acetilsalicilic
Comprimate Nr. XXX
D.s. Intern, câte 2 compr. x 3/zi, după mese, 5 zile.
Data, Semnătura/parafa

Drajeuri

Se prescrie un tratament cu *Viplex*, câte 2 drajeuri de 2 ori pe zi. În farmacii, fiind ambalate în flacoane de câte 30 drajeuri, la subscripţie se vor indica 1-2 flacoane.

Superscripţie

Rp/ Viplex
Flacoane Nr. II
D.s. Intern, câte 2 drajeuri x 2/zi.
Data, Semnătura/parafa

Granule

Se prescrie *Calciu granulat*, 1 linguriţă x 3/zi. Este ambalat în cutii.

Superscripţie

Rp/ Calciu granulat
Cutii Nr. II
D.s. Intern, câte 1 linguriţă x 3/zi.
Data, Semnătura/parafa

Sirop

Se prescrie *Sirogal*, 1 linguriţă x 4/zi, cât timp este necesar.

Superscripţie

Rp/ Sirogal
Flacon Nr. I
D.s. Intern, câte 1 linguriţă x 3/zi.
Se repetă la nevoie.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Vin medicamentos

Se perscrie *Vin tonic*, câte 1 lingură x 2/zi, înainte de masă cu 15-30 minute.

Superscripţie

Rp/ Vin tonic
Flacon Nr. II
D.s. Intern, câte 1 lingură x 2/zi înaintea meselor principale cu 15-30 minute.
Data, Semnătura/parafa

Pulverizaţii

Se indică pulverizaţii cu *Codecam*, la nivelul cavităţii bucale, de 2-3 ori pe zi.

Superscripţie

Rp/ Codecam
Flacoane Nr. I
D.s. Extern, se va pulveriza cavitatea bucală de 2-3 ori pe zi.
Data, Semnătura/parafa

Comprimate sublinguale

Se prescriu comprimate de *Nitroglicerină*. Se va ţine sub limbă câte 1 comprimat în timpul crizei. Se poate repeta după 15 minute.

Superscripţie

Rp/ Nitroglicerină
Tub Nr. I
D.s. Se va ţine sub limbă câte 1 comprimat în timpul crizei. Se va repeta după 15 minute.
Data, Semnătura/parafa

Trochişti

Se indică *Faringosept* din care se va ţine în gură câte 1 comprimat x 4/zi, după mese. Denumirea de trochist fiind puţin cunoscută publicului, la instrucţie se va putea utiliza termenul de comprimat.

Scanned with OKEN Scanner

Superscripţie

Rp/ Faringosept
Cutie Nr. I
D.s. Extern, se va ţine în gură câte 1 comprimat x 3-4/zi, după mese.
Data, Semnătura/parafa

Colir

Se prescrie *Colir cu sulfacetamidă*, câte 2 pic. în fiecare ochi, din 3 în 3 ore.

Superscripţie

Rp/ Colir cu sulfacetamidă
Flacon Nr. I
D.s. Extern, se va instila în fiecare sac conjunctival câte 2 pic., din 3 în 3 ore.
Data, Semnătura/parafa

Unguentul oftalmic

Se prescrie *Unguent cu pilocarpină* din care să se aplice pe marginea ciliară a pleoapei, de 4 ori pe zi.

Superscripţie

Rp/ Unguent cu pilocarpină
Tub Nr. I
D.s. Extern, se va aplica pe marginea pleoapei de 4 ori/zi.
Data, Semnătura/parafa

Soluţie pentru administrare auriculară

Se prescrie *Boramid*, 10 pic. x 3/zi, pentru instilaţii în conductul auditiv extern.

Superscripţie

Rp/ Boramid
Flacon Nr. I
D.s. Extern, se instilează câte 10 pic. x 3/zi în fiecare ureche.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Picături nazale

Se prescrie *Fedrocain*, din care se instilează în fiecare nară câte 5 pic. x 4/zi.

Superscripţie

Rp/ Fedrocain
Flacon Nr. I
D.s. Extern, se va instila în fiecare nară câte 5 pic. x 4/zi.
Data, Semnătura/parafa

Unguent

Se prescrie *Saliform*, pentru aplicaţii locale, sub formă de fricţie, seara la culcare.

Superscripţie

Rp/ Saliform
Tub Nr. I
D.s. Extern, se va fricţiona regiunea dureroasă, seara la culcare.
Data, Semnătura/parafa

Supozitoare

Se prescrie pentru un adult supozitoare cu *Algocalmin*, câte un supozitor x 2/zi, 3 zile. În farmacie există supozitoare cu 0,3 şi 1 g substanţă activă. Se va specifica din care dozare să se elibereze.

Superscripţie

Rp/ Algocalmin 1 g
Supozitoare Nr. VI
D.s. Intrarectal, câte 1 supozitor x 2/zi, 3 zile.
Data, Semnătura/parafa

Preparate injectabile

Exemplul 1: - când soluţia este de o anumită concentraţie, dar în fiole de volume diferite: se prescrie *Vitamina C*. În farmacie se găseşte soluţie 10% în fiole de 2 ml şi 5 ml. Se va specifica din care fiole se recomandă.

Superscripţie

Rp/ Vitamina C V ml
Fiole Nr. X
D.s. I.m., câte 1 fiolă la două zile.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

Exemplul 2: - când pe fiole este notată cantitatea de substanţă în unităţi. Se indică un tratament cu Estradiol, câte 5.000 UI pe zi, timp de 12 zile, din ziua a 7-a după menstre, în injecţii intramusculare; în farmacie se găsesc fiole cu 5.000 UI şi 25.000 UI.

Superscripţie

Rp/ Estradiol 5.000 UI
Fiole Nr.XII
D.s. i.m. câte 1 fiolă pe zi, din ziua a 7-a după menstre.
Data, Semnătura/parafa

4. Prescrierea pe reţetă a două sau mai multe medicamente

Când avem de prescris pe reţetă mai multe medicamente, se vor trece toate preparatele pe o singură reţetă astfel: superscripţia şi invocaţia o singură dată, apoi se prescrie pe rând fiecare preparat cu cele trei părţi fundamentale ale reţetei (inscripţia, subscripţia, instrucţia) şi se încheie cu data şi semnătura o singură dată. Fiecare preparat se numerotează, pentru a atrage atenţia farmacistului că are de eliberat mai multe medicamente. Dacă s-a epuizat prima faţă a reţetei şi mai sunt de scris preparate, se va nota jos, în dreapta reţetei "*Verte*", adică întoarce.

Exemplu: se prescrie *Efitard* care se găseşte în flacoane cu pulbere ce urmează a fi dizolvată în momentul întrebuinţării; se va administra i.m. câte un flacon la 12 ore timp de trei zile; fiecare flacon se va dizolva în 2 ml ser fiziologic. Pe reţetă vor apare deci două preparate. Pentru fiecare flacon de *Efitard* este necesară câte o fiolă de ser fiziologic (fiola de ser odată desfăcută nu se va mai păstra).

Superscripţie

Rp/ 1) Efitard
Facoane Nr. VI
D.s. i.m. câte un flacon la 12 ore
2) Ser fiziologic
Fiole Nr. VI
D.s. se dizolvă fiecare flacon de Efitard în 2 ml ser.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

5. Administrarea unui medicament în funcţie de greutatea corporală

Exemplu: se administrează *Eritromicină propionil*, 40 mg/kgc în 24 ore, divizată în 4 prize (la 6 ore), la un copil de 20 kg, timp de 3 zile. Medicamentul este condiţionat în comprimate de 200 mg. Prima doză va fi de dublă faţă de dozele următoare.

Calcule: 40 mg x 20 kg = 800 mg = 4 comprimate pe zi

Pentru 3 zile sunt necesare deci 12 comprimate din care va lua prima doză 2 comprimate şi apoi la fiecare 6 ore câte un comprimat.

Superscripţie

Rp/ Eritromicină propionil 0.2 g
Comprimate Nr. XII
D.s. intern, două comprimate prima doză, apoi câte un comprimat la 6 ore.
Data, Semnătura/parafa

6. Prescrierea unui medicament pe an de vârstă

Exemplu: se prescrie *Digitalină*, o picătură pentru fiecare an de vârstă, pentru 24 de ore, divizată în doze parţiale la un copil de 6 ani. Timp de trei zile se vor administra doze de încărcare, apoi se continuă cu 2 picături pe zi timp de 7 zile, ca tratament de întreţinere.

Calcule: 1 picătură/an de vârstă x 6 ani = 6 picături/zi

Doza parţială va fi deci de 3 picături, iar doza totală (pe toată durata tratamentului) va consta din 18 picături (doza de încărcare administrată în primele 3 zile) plus 14 picături (doza de întreţinere - 2 picături pe zi, 7 zile), adică în total 32 de picături.

În farmacie *Digitalina* se găseşte în flacoane de 10 ml cu soluţie de *digitoxină* 1 x 10^{-3}, echivalând cu 50 picături/ml. Deoarece din farmacie se eliberează un flacon întreg, la instrucţie se va indica foarte precis modul de administrare al preparatului, strict cât este necesar.

Superscripţie

Rp/ Digitalină
Flacon Nr. I
D.s. intern, câte 3 picături de două ori pe zi timp de 3 zile şi în continuare câte 2 picături pe zi în următoarele 7 zile. Restul flaconului se aruncă. Nu se repetă.
Data, Semnătura/parafa

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE TESTARE A MEDICAMENTULUI
(Farmacodinamie experimentală)

I. MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sunt substanţe care, administrate în organism produc efecte asemănătoare excitării simpaticului sau parasimpaticului, sau dimpotrivă au acţiune blocantă. Ele pot acţiona la nivel central, ganglionar, pe terminaţiile nervoase presinaptice sau pe receptor.

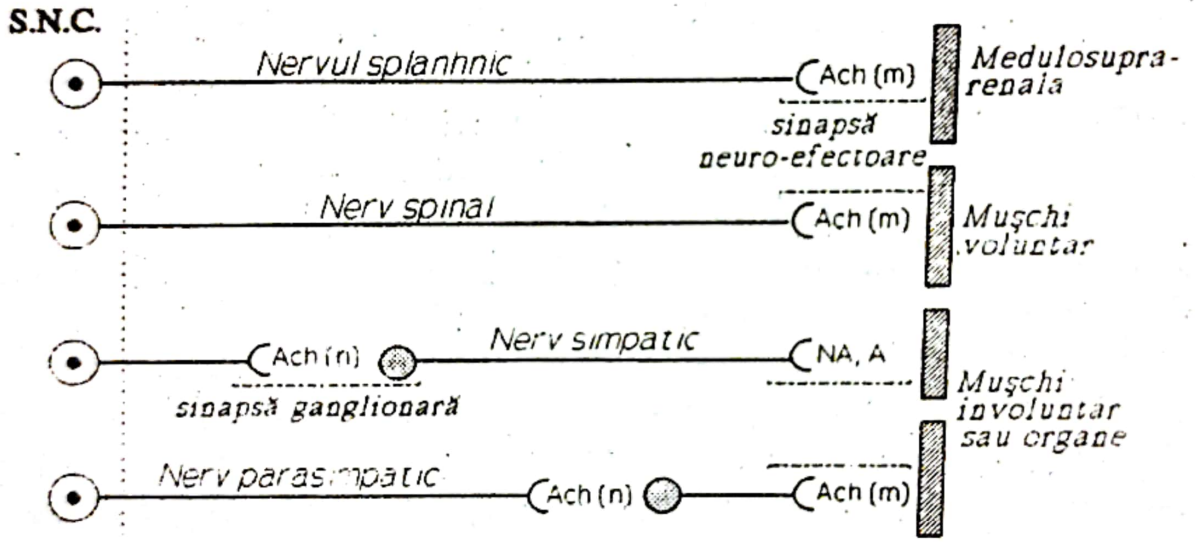


Fig.2 Calea impulsului nervos de la SNC la periferie (după Smith - 1961, completată).

Ach. (n) = acetilcolină cu efecte nicotinice
Ach. (m) = acetilcolină cu efecte muscarinice
Nor. şi Adr. = noradrenalină şi adrenalină

Astfel, după sediul şi felul acţiunii aceste medicamente se clasifică în:

A. Parasimpatomimetice
B. Parasimpatolitice
C. Ganglionare
D. Simpatomimetice
E. Simpatolitice

Scanned with OKEN Scanner

A. Parasimpatomimetice

Denumite şi colinergice, sunt substanţe care introduse în organism reproduc efectele excitării parasimpaticului. Acţiunea principală se exercită la nivelul sinapsei neuroefectoare. Unele dintre ele acţionează şi la nivelul sinapselor ganglionare, neuro-musculo-striate şi central. Între acţiunile mai importante se numără: hipotensiunea arterială, bradicardie, stimularea musculaturii netede intestinale, bronşice, uterine, veziculei biliare; de asemenea mai produc miază, tulburări de acomodare şi creşterea secreţiei glandelor exocrine. Se clasifică în:

- colinergice cu acţiune directă: esteri ai colinei (acetilcolina, metacolina etc) care acţionează în funcţie de doză pe receptorii muscarinici şi nicotinici şi substanţe muscarinice (muscarina, pilocarpina) care acţionează numai pe receptorii muscarinici;
- colinergice cu acţiune indirectă: anticolinesterazice reversibile (ezerina, neostigmina etc) şi anticolinesterazice ireversibile (derivaţii organofosforici).

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii acetilcolinei, neostigminei (Miostin) şi pilocarpinei asupra aparatului cardiovascular şi respirator la câine.*

Experienţa se execută pe câine narcotizat cu cloraloză 0,1 g/kgc i.v. sau iepure anesteziat cu uretan 10%, 1 g/kgc i.p. După instalarea anesteziei, se descoperă una din carotidele comune şi se introduce o canulă de sticlă în formă de T, care este pusă în legătură cu un manometru cu mercur tip Ludwig, prin intermediul căruia se înscriu variaţiile presiunii carotidiene pe un cilindru înnegrit cu fum. Pe acelaşi cilindru se înregistrează şi mişcările respiratorii prin intermediul unui pneumograf pus în legătură cu o tobiţă Marey.

Curba care înscrie presiunea arterială prezintă trei feluri de oscilaţii:

- oscilaţii cardiace, ce reprezintă variaţiile presiunii maxime şi minime şi care ne dau date despre amplitudinea şi frecvenţa contracţiilor cardiace;
- oscilaţii respiratorii, mai mari, care corespund unei perioade inspir-expir. Sunt mai marcate la câine decât la om şi constau dintr-o creştere a presiunii la sfârşitul inspirului şi o scădere în expir;
- pe un traseu mai lung, se observă ondulaţii mai largi, care sunt datorate variaţiilor periodice ale tonusului funcţional al arteriolelor şi relevă efectul centrului vaso-motor bulbar.

Înregistrarea mişcărilor respiratorii pune în evidenţă amplitudinea şi

Scanned with OKEN Scanner

frecvenţa acestora.

Prin intermediul unui electrocardiograf se urmăreşte şi traseul EKG.

În urmărirea efectelor unei substanţe la nivelul aparatului cardio-vascular, pe traseul înregistrat, se va observa rapiditatea apariţiei acestor efecte (timpul scurs de la administrarea preparatului şi apariţia primelor modificări sau perioada de latenţă), stingerea efectului maxim (brusc sau lent), durata acţiunii (scurtă sau prelungită) şi revenirea la nivelul iniţial (normal) care poate fi treptată sau rapidă. De asemenea se va observa tahicardia sau bradicardia.

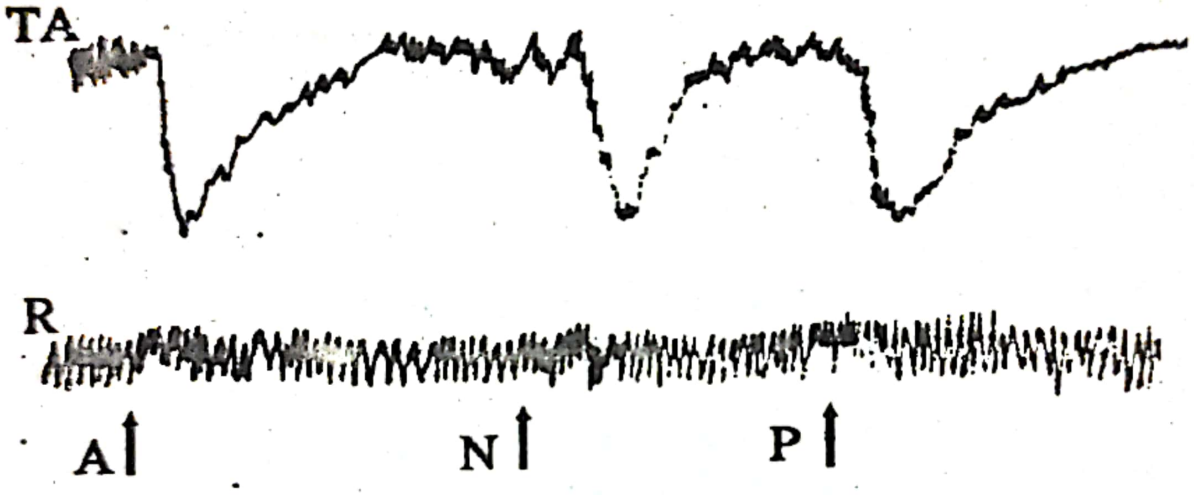


Fig.3

TA = tensiune arterială
R. = respiraţia
A. = acetilcolina 10 μg/kgc i.v.
N. = neostigmina 0,5 mg/kgc i.v.
P. = pilocarpina 0,1 mg/kgc i.v.

La nivelul respiraţiei se va urmări creşterea sau reducerea atât a amplitudinii cât şi a frecvenţei mişcărilor respiratorii.

Pe fondul unei presiuni arteriale şi respiraţii normale, se injectează succesiv următoarele substanţe:

- acetilcolină 5-10 μg/kgc i.v.
- neostigmină 0,2 mg/kgc i.v.
- pilocarpina 0,1 mg/kgc i.v.

aşteptându-se după fiecare substanţă revenirea la normal.

După acetilcolină se va produce, imediat, o scădere bruscă a presiunii arteriale şi bradicardie. Efectul este de scurtă durată şi presiunea arterială

Scanned with OKEN Scanner

revine rapid la nivelul iniţial. La nivelul respiraţiei, după o scurtă apnee, apare o respiraţie neregulată. Aceste efecte se datoresc acţiunii acetilcolinei asupra receptorilor colinergici postganglionari şi se mai numesc efecte muscarinice. La această doză acetilcolina produce vasodilataţie precapilară şi deprimarea cordului, cu reducerea amplitudinii contracţiilor şi scăderea conductibilităţii (vizibile şi pe cardioscop). Acţiunea de scurtă durată se datoreşte, pe de o parte intervenţiei mecanismelor compensatorii declanşate pe cale reflexă cu punct de plecare presoreceptorii de la nivelul zonelor reflexogene, iar pe de alta hidrolizei rapide a acetilcolinei sub acţiunea colinesterazei.

Neostigmina produce aceleaşi efecte ca şi acetilcolina. Ea acţionează asupra aceloraşi receptori ca şi acetilcolina dar printr-un mecanism indirect şi anume prin blocarea colinesterazei, protejând astfel acetilcolina, care poate să-şi exercite acţiunile ceva mai intens.

Pilocarpina declanşează o hipotensiune şi bradicardie ce se instalează rapid, asemănătoare aceleia obţinută după acetilcolină, dar de mai mică intensitate. Respiraţia este perturbată ca şi după acetilcolină. În doze clinice, pilocarpina acţionează direct asupra receptorilor muscarinici şi nu este distrusă de colinesterază.

Exp.2. *Întărirea acţiunii acetilcolinei prin neostigmină*

La animalul de experienţă pregătit pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei, se înregistrează curbele normale. Se administrează apoi succesiv: acetilcolina 2 μg/kgc i.v. ca doză martor, neostigmina 0,2 mg/kgc i.v. şi din nou acetilcolină în doză egală cu martorul. După fiecare injectare se aşteaptă revenirea curbelor la normal.

La doza utilizată, acetilcolina determină modificări slabe, atât la nivelul presiunii arteriale cât şi a respiraţiei, păstrând însă acelaşi aspect cunoscut din experienţa anterioară. Analizând efectele aceleaşi doze de acetilcolină, administrată după neostigmină, se observă că acestea sunt mult mai accentuate, atât ca intensitate cât şi ca durată. Acest lucru se explică prin aceea că acetilcolina a putut acţiona mai intens, fiind protejată de neostigmină, care a blocat trecător colinesteraza. Această experienţă are un interes mai ales teoretic demonstrând că acetilcolina este repede hidrolizată în organism şi că neostigmina o protejează prin blocarea colinesterazei.

Scanned with OKEN Scanner

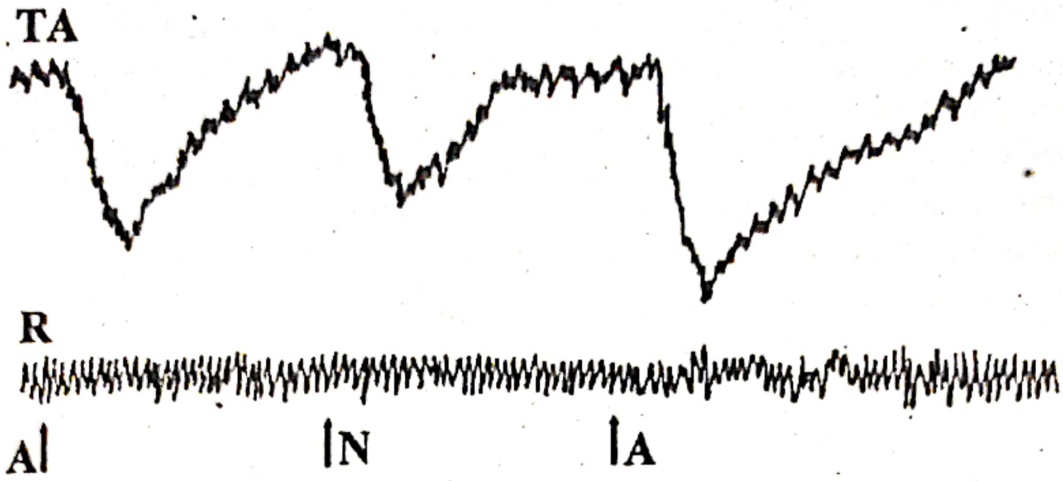


Fig.4. TA = tensiune arterială
R. = respiraţia
A. = acetilcolina 2 μg/kgc i.v.
N. = neostigmina 0,2 mg/kgc i.v.

Exp.3. *Acţiunea nicotinică a acetilcolinei*

La un câine, pregătit pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei, se înscriu curbele normale, apoi se injectează i.v. o doză martor de acetilcolină 10 μg/kgc. După revenirea la normal, se administrează 1-2 mg/kgc i.v. atropină - blocant al receptorilor muscarinici. Se lasă 15 minute pentru instalarea acţiunii atropinei şi se repetă aceeaşi doză de acetilcolină. Apoi, se injectează o doză mai mare de acetilcolină - 1 mg/kgc i.v.

După doza martor de acetilcolină (Ach) se observă modificările cunoscute deja, atât la nivelul aparatului cardiovascular cât şi respirator, adică hipotensiune cu bradicardie şi tulburarea respiraţiei. După instalarea acţiunii atropinei, repetarea dozei martor de acetilcolină nu produce nici o modificare, dovadă că au fost blocaţi receptorii muscarinici. După doza mare de acetilcolină (doza nicotinică), apare o creştere bruscă şi înaltă a presiunii arteriale, cu tahicardie şi stimulare intensă a respiraţiei.

Acest efect al acetilcolinei la doză mare se datoreşte acţiunii sale excitante la nivelul ganglionilor nervoşi vegetativi simpatici şi parasimpatici. Întrucât receptorii colinergici viscerali au fost blocaţi de atropină (altfel animalul ar sucomba prin oprirea cordului) efectele stimulării ganglionilor parasimpatici nu se pot vedea şi apar numai efectele stimulării puternice a

Scanned with OKEN Scanner

simpaticului. La acest efect exagerat contribuie şi descărcarea adrenalinei din medulo-suprarenală, care se comportă ca un ganglion nervos vegetativ. Hipertensiunea nu este însoţită de bradicardie compensatoare cum se ştie că apare după adrenalină sau excitarea simpaticului, deoarece receptorul colinergic visceral este blocat de atropină.

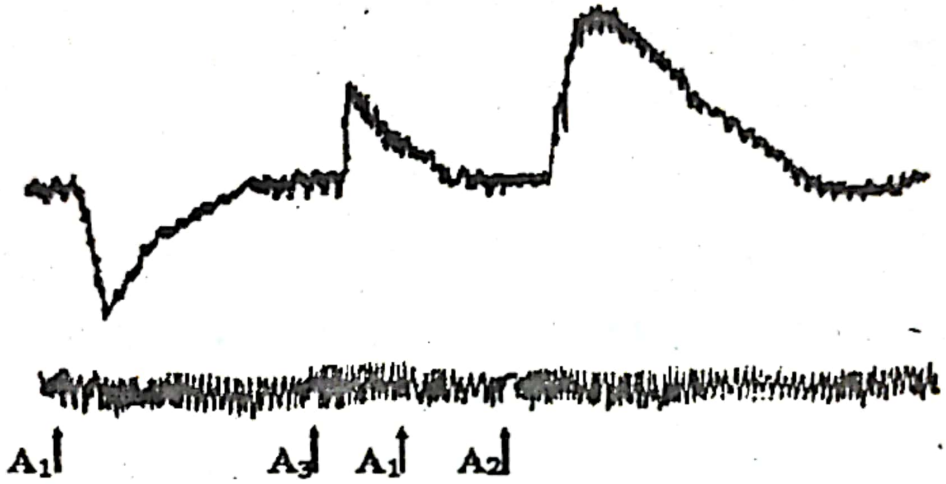


Fig.5. T.A. = tensiunea arterială
R. = respiraţia
A1 = Acetilcolină 10 μg/kgc i.v.
A2 = Acetilcolină 1 mg/kgc i.v.
A3 = Atropină 1 mg/kgc i.v.

Exp.4. *Acţiunea acetilcolinei şi neostigminei asupra muşchiului striat.*

a) Pe muşchiul *in situ*: două broaşte se injectează în sacul limfatic dorsal, una cu 0,2 ml din soluţia de neostigmină 1%, iar cealaltă cu 5 μg Ach. Se introduc sub câte un clopot de sticlă şi se observă instalarea acţiunii substanţelor. După câteva minute, la ambele broaşte apar contracţii fasciculare asincrone datorită acţiunii substanţelor asupra fibrei musculare striate.

b) Pe muşchiul izolat: de la o broască spinalizată se izolează un muşchi gastrocnemian şi se fixează la miograful Gautrelet. Apoi, se introduce într-o baie cu ser fizilogic aerat continuu. Muşchiul în repaus înscrie pe cilindrul înscriitor o linie dreaptă. Se adaugă în baie 0,1 ml din soluţia de acetilcolină, 20%. Va apare imediat o contracţie musculară evidentă, dar de scurtă durată.

Scanned with OKEN Scanner

Se spală muşchiul şi apoi se introduce în baie 0,1 ml din soluţia de neostigmină 5/1000. Se va produce o contracţie energică şi persistentă, în urma acţiunii directe a neostigminei şi acumulării de Ach. Dacă se repetă, după intrarea muşchiului în repaus, aceeaşi doză de acetilcolină, contracţia va fi mai puternică şi mai persistentă comparativ cu cea produsă de prima doză de acetilcolină. Întărirea efectului acetilcolină se datorează acţiunii de protecţie a neostigminei faţă de acetilcolină care nu mai este distrusă de colinesterază.

Aceste acţiuni justifică utilizarea neostigminei în miastenie şi în cazurile de supradozare de d-tubocurarină.

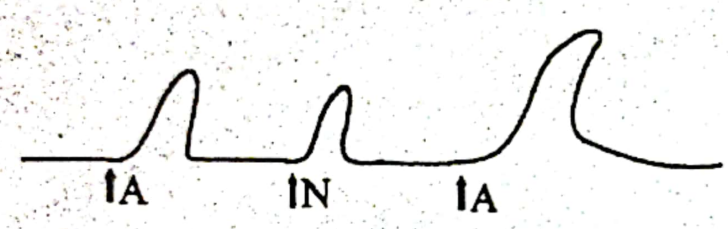


Fig.6.
A. = Acetilcolină (Ach) 0,1 ml sol.20%
N. = Neostigmină 0,1 ml sol. 5/1000

Exp.5. *Acţiunea pilocarpinei şi atropinei asupra secreţiei salivare şi lacrimale la şoarece.*

Trei şoareci se introduc în câte un borcan de sticlă. Primul şi al doilea sunt injectaţi intraperitoneal cu câte 0,2 ml din soluţia de pilocarpină 1%, iar al treilea este lăsat ca martor. După câteva minute se examinează animalele cu ochiul liber sau cu o lupă. Se va observa că, în comparaţie cu martorul, primii doi şoareci prezintă o secreţie salivară şi lacrimală abundentă, datorită acţiunii stimulante a pilocarpinei la nivelul glandelor respective. După apariţia efectului la pilocarpină, se va injecta tot i.p. numai la primul şoarece, o,3 ml din soluţia de atropină 1/1000. Dacă după câteva minute, se examinează din nou şoarecii, se va constata că, în comparaţie cu ceilalţi doi, animalul care a primit atropina prezintă o reducere a secreţiilor cu uscarea mucoaselor, datorită acţiunii antagoniste a atropinei faţă de pilocarpină la nivelul receptorilor colinoreactivi postganglionari (muscarinici).

Aceste efecte, atât de stimulare cât şi de blocare a secreţiei glandelor exocrine, uneori sunt căutate. Adeseori însă, ele apar ca efecte secundare neplăcute, când sunt utilizate pentru acţiunea lor la alt nivel decât glandular şi pentru care bolnavii trebuie să fie avizaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.6. *Acţiunea neostigminei şi pilocarpinei la nivelul ochiului.*

Experienţa se efectuează pe iepuri. Pentru demonstrarea practică a efectelor unei substanţe la nivelul ochiului, se va ţine seama de o serie de indicaţii şi anume:

- nu se vor folosi iepuri albinoşi, care prezintă variaţii spontane ale dimensiunilor pupilare;
- animalele, plasate în cuşti de contenţie, sunt aşezate cu spatele la fereastră şi cu faţa către o lampă de 40 W pentru o iluminare uniformă;
- experimentarea se face după o perioadă de 30 minute de acomodare a animalelor în aceste condiţii;
- substanţele folosite se administrează sub formă de coliruri apoase, din care se vor instila 1-2 picături în sacul conjunctival al ochiului drept, ochiul stâng rămânând martor;
- se apreciază întâi aspectul normal al vascularizaţiei conjunctivei;
- se măsoară (cu un şubler sau o riglă) diametrul pupilar normal;
- se ia reflexul fotomotor (adică de acomodare la lumină) cu o sursă puternică de lumină, observându-se micşorarea pupilei;
- se ia reflexul cornean cu un excitant mecanic (fragment de vată efilat) care declanşează o clipire bruscă.

Nu se pot urmări reflexul de acomodare la distanţă (animalele nu pot fixa la comandă un obiect) şi nici tensiunea intraoculară. Pentru înţelegerea modului de acţiune a diferitelor substanţe la nivelul ochiului, redăm în figura 7 schema inervaţiei ochiului.

Pentru demonstraţie se folosesc doi iepuri, ţinându-se seama de parametrii stabiliţi. În sacul conjunctival al ochiului drept se instilează, la unul din iepuri, soluţie de pilocarpină 1%, iar la celălalt soluţie de neostigmină 1%, observându-se efectele apărute ulterior, în comparaţie cu ochiul stâng al fiecărui iepure.

Iepurele căruia i s-a instilat colir cu pilocarpină prezintă o evidentă micşorare a diametrului pupilar (mioză), care se instalează în 10-15 minute, cu o durată de circa 10-24 ore şi de asemenea pentru 1-2 ore animalul pierde reflexul de acomodare la lumină (reflexul fotomotor). Se mai observă o abundentă secreţie lacrimală. Aceste efecte se datoresc acţiunii pilocarpinei asupra receptorilor muscarinici de la nivelul ochiului.

Scanned with OKEN Scanner

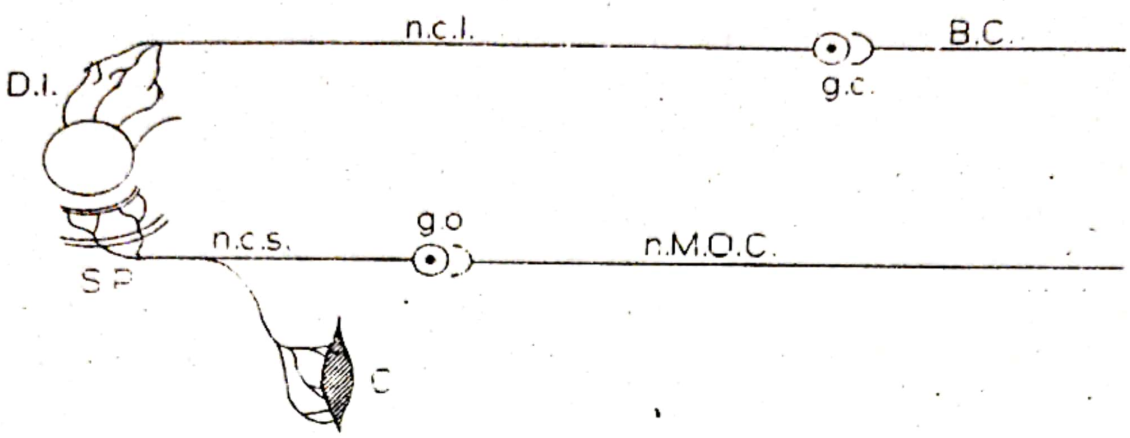


Fig.7.

n.c.1.	=	nervii ciliari lungi
g.n.	=	ganglionul cervical
S.C.	=	simpaticul cervical
D.I.	=	dilatatorul irian
n.c.s.	=	nervii ciliari scurţi
g.o.	=	ganglionul oftalmic
n.M.O.C.	=	nervul oculo-motor comun
C.	=	cristalinul
S.P.	=	sfincterul pupilar

Iepurele căruia i s-a administrat colir cu neostigmină, prezintă mioză după 5-10 minute, care se intensifică repede devenind foarte puternică la 30 minute, când pupila capătă un aspect aproape punctiform. Mioza se menţine câteva ore, apoi scade treptat, diametrul pupilar revenind la dimensiunea normală în 1-3 zile. Totodată, reflexul fotomotor este abolit pentru aproximativ 3-4 ore.

Comparând acţiunea neostigminei cu cea a pilocarpinei se constată că la prima este mai energică şi mai de durată.

Exp 7. *Acţiunea parasimpatomimeticelor la nivelul intestinului izolat de iepure (Vezi cap. "Spastice şi spasmolitice").*

B. Parasimpatolitice

Sunt denumite acele substanţe care inhibă efectele muscarinice ale parasimpaticomimeticelor sau ale excitării parasimpaticului. Acţiunea lor se exercită, în special, asupra aparatului cardiovascular, respirator, asupra glandelor cu secreţie exocrină, asupra altor muşchi netezi, alţii decât cei vasculari, iar unele dintre ele influenţează şi sistemul nervos central. Se

Scanned with OKEN Scanner

clasifică în:

- naturale (atropina şi scopolamina);
- semisintetice şi sintetice: cu acţiune în special midriatică (homatropina, eumidrina, eucatropina, etc) şi cu acţiune predominantă antispastică (metantelina, propantelina, butilscopolamina etc).

Exp.1. *Acţiunea atropinei asupra presiunii arteriale şi respiraţiei la câine.*

Se pregăteşte animalul ca la exp.1. cap. "Parasimpatomimetice".

a) În doză mică: după înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei normale, se injectează 0,5 mg/kgc i.v. atropină sulfurică. Modificările produse sunt puţin evidente, apărând o uşoară bradicardie şi uneori un mic croşet hipotensiv, în urma acţiunii centrale a atropinei de excitare a centrului vagal din bulb. La nivelul respiraţiei apare o creştere a amplitudinii şi frecvenţei atât printr-un efect excitant central, cât şi periferic de bronhodilataţie.

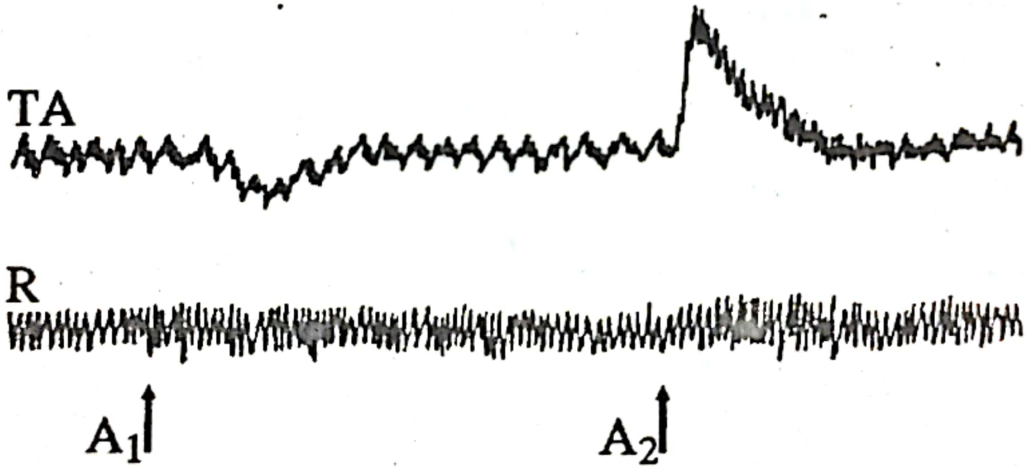


Fig.8. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
A1 = Atropina 0,5 mg/kgc i.v.
A2 = Atropina 2,0 mg/kgc i.v.

b) În doză mare: în continuare, la acelaşi animal, după restabilirea presiunii arteriale şi respiraţiei, se injectează 1-2 mg/kg i.v. atropina. Va apare o creştere a presiunii arteriale cu tahicardie şi creşterea amplitudinii şi frecvenţei respiratorii, în urma acţiunii atropinei de blocare a receptorului muscarinic, rămânând să predomine tonusul simpatic.

Scanned with OKEN Scanner

Prin această experienţă, se pun în evidenţă efectele favorabile ale atropinei, mai ales, asupra aparatului respirator, ceea ce o face utilă în astmul bronşic şi în unele tulburări cardiace, cum ar fi în bradicardii prin stimulare centrală a vagului.

Exp.2. *Împiedicarea cu atropină a efectelor muscarinice ale acetilcolinei şi ale stimulării vagului.*

La un câine, pregătit pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei, se descoperă unul din nervii vagi în regiunea cervicală şi se secţionează cât mai spre extremitatea cefalică. Capătul periferic al nervului se leagă cu un fir de aţă, necesar pentru manipularea nervului în vederea excitaţiei. După înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei normale, se aplică o excitaţie pe capătul periferic al nervului cu un curent electric alternativ de 6 volţi timp de 5 secunde. După revenirea curbelor tensionale şi respiratorii la normal, se administrează o doză martor de acetilcolină, 10 μg/kgc i.v. În continuare, se injectează 2 mg/kg i.v. atropină, se lasă 15 minute pentru instalarea acţiunii şi apoi, se repetă excitaţia nervului şi administrarea de acetilcolină.

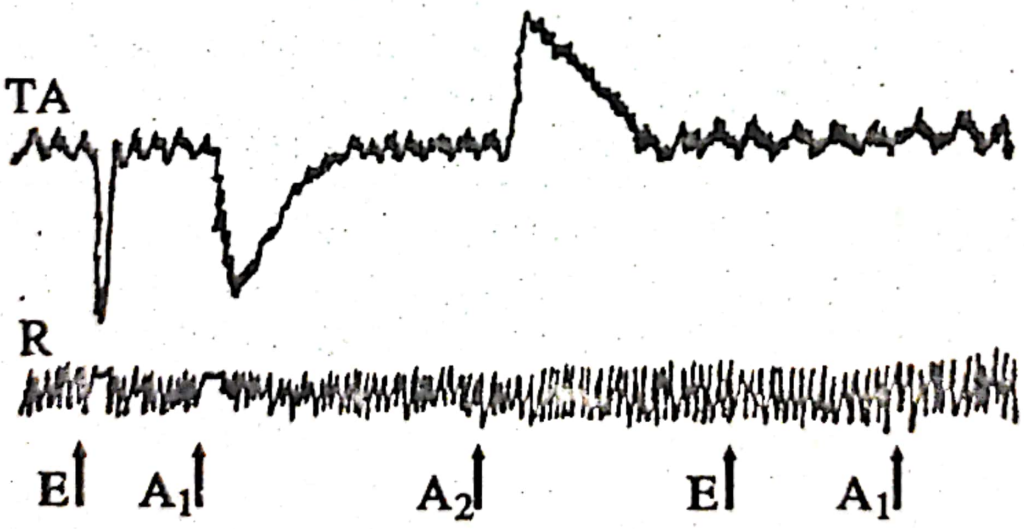


Fig.9. T.A. = Tensiunea arterială
R. = respiraţia
E. = Excitarea vagului
A1 = Acetilcolină 10 μg/kgc i.v.
A2 = Atropină 2 mg/kgc i.v.

Scanned with OKEN Scanner

Se va observa că, înainte de atropinizare, excitarea capătului periferic al vagului determină o hipotensiune bruscă, intensă şi de scurtă durată, însoţită de o perioadă de apnee. Acetilcolina declanşează şi ea răspunsurile caracteristice descrise deja la experienţa nr.1 (cap."Parasimpatomimetice"). După atropină, repetarea atât a excitării vagului cât şi a injecţiei de acetilcolină, nu determină nici o modificare tensională, deoarece au fost blocaţi receptorii muscarinici de la nivelul cordului şi vaselor. La nivelul respiraţiei apare o stimulare netă cu creşterea amplitudinii şi frecvenţei respiratorii, datorită acţiunii atropinei, atât centrală cât şi periferică.

Această experienţă explică eficacitatea atropinei în toate cazurile de predominenţă parasimpatică (bradicardie, bloc cardiac, etc).

Exp.3. *Acţiunea atropinei şi pilocarpinei asupra cordului de broască in situ.*

Se spinalizează o broască şi se fixează pe o planşetă de plută, în decubit dorsal. Se descoperă cordul, prin ridicarea plastronului costal, se eliberează de pericard şi de frâu şi cu ajutorul unei cleme fine de sârmă, se prinde de vârf la un cardiograf. În felul acesta, se pot înregistra contracţiile cordului pe un cilindru înscriitor. După înregistrarea câtorva contracţii normale, se picură pe cord 2-4 picături din soluţia de pilocarpină 1%. se va observa o rărire evidentă a contracţiilor cardiace, datorită acţiunii colinergice a pilocarpinei.

În continuare, se va picura, tot direct pe cord, 2-3 picături din soluţia de atropină sulfurică 1/1000. Va apare o accelerare a contracţiilor cardiace, datorită atropinei, care a blocat receptorii muscarinici rămânând să acţioneze astfel numai simpaticul.

Experienţa vine să completeze demonstraţia anterioară şi utilizările discutate.

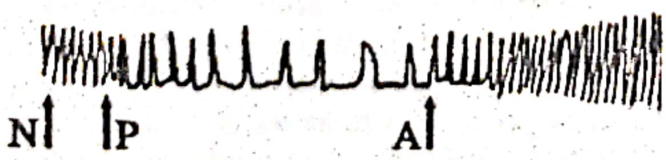


Fig.10.
N. = Contracţiile cardiace normale
P. = Pilocarpină nitrică
A. = Atropină sulfurică

Scanned with OKEN Scanner

Exp.4. *Acţiunea comparativă a atropinei, scopolaminei şi butilscopolaminei asupra sistemului nervos central*

Se introduc trei broaşte sub câte un clopot de sticlă şi se observă comportamentul, reflexele, respiraţia. Apoi, la una se injectează în sacul limfatic dorsal 1 ml din soluţia 1/1000 atropină sulfurică, la a doua, tot pe aceeaşi cale, 1 ml din soluţia de scopolamină 0,25/1000, iar la a treia 1 ml din soluţia de butilscopolamină 0,25/1000, tot în sacul limfatic dorsal. După 10 minute, se va observa că broasca injectată cu atropină prezintă o stare de excitaţie accentuată, sare frecvent, respiraţia devine mai accelerată. După un timp, reflexele scad în intensitate, broasca sare mult mai rar şi la urmă intră într-o stare de uşoară paralizie.

Broaştele injectate cu scopolamină şi butilscopolamină trec direct într-o stare de deprimare, mişcările sunt incoordonate, respiraţia devine mai rară, mai superficială, reflexele sunt mai scăzute.

Prin această experienţă s-a demonstrat că substanţe din acelaşi grup, cu acţiune periferică asemănătoare (blocante ale receptorilor muscarinici), acţionează în mod diferit asupra sistemului nervos central, chiar la doze terapeutice.

Exp.5. *Acţiunea parasimpaticoliticelor la nivelul ochiului*

Experienţa se face comparativ pe trei iepuri la care, ca şi la experienţa nr.6, cap."Parasimpatomimetice", ochiul stâng rămâne martor iar în ochiul drept se instilează una din următoarele soluţii: soluţie de atropină 1%, soluţie de homatropină 1%, soluţie de scopolamină 0,5%, după ce mai întâi, s-a notat diametrul pupilar, starea de vascularizaţie a conjunctivei şi reflexul cornean.

La iepurele căruia i s-a instilat soluţia de atropină se observă, după 5-10 minute, un uşor grad de midriază, care devine maxim după 30-40 minute. Urmărit în timp, acest efect maxim, se constată că durează între 36-48 ore, după care scade treptat, pupila ajungând la diametrul normal abia după aproximativ 7 zile. După atropină nu se observă modificări la nivelul vaselor conjunctivale, în schimb reflexul fotomotor este absent (paralizia acomodării la lumină) şi animalul manifestă fotofobie.

Aceste efecte sunt efecte colinolitice. Ele sunt produse de atropină, care a blocat receptorii muscarinici de la nivelul fibrelor musculare circulare ale irisului (muşchiul sfincterul pupilar) faţă de acţiunea acetilcolinei eliberată la capătul nervilor colinergici postganglionari (nervi ciliari scurţi, ramuri ale nervului oculo-motor comun). Ca urmare, se produce o relaxare a muşchiului sfincter pupilar şi diametrul pupilei creşte printr-un mecanism pasiv.

Iepurele care a primit colir cu homatropină, prezintă o midriază a cărui efect maxim se instalează după 50-60 minute, dar cu o durată de numai 1-2 zile. Paralizia acomodării atinge maximum la 12-24 ore şi dispare în 1-3 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Iepurele căruia i s-a instilat scopolamină, prezintă de asemenea midriază, care atinge maximum mai repede (20-30 minute), revenirea la normal făcându-se după 3-5 zile. Paralizia acomodării este maximă la 1 oră şi dispare în 5-7 zile.

Această experienţă justifică necesitatea alegerii preparatului după scopul urmărit în terapeutică.

Exp.6. *Acţiunea parasimpaticoliticelor la nivelul intestinului izolat de iepure* (Vezi cap. "Spastice şi spasmolitice").

C. Ganglionare

Sunt denumite acele substanţe care acţionează asupra ganglionilor nervoşi vegetativi, simpatici şi parasimpatici, modificând funcţia acestora. După mecanismul de acţiune şi efectele produse se împart în trei grupe:

- stimulante ganglionare (dimetilfenilpiperazina - DMPP);
- bifazice (nicotinice - nicotina), care la doză mică excită şi numai la doză mare produc o blocare a ganglionilor;
- blocante (ganglioplegice - hexametoniu, trimetafan, azametoniu, mecamilamina etc), care produc dintr-o dată blocarea ganglionilor nervoşi vegetativi. Aceste substanţe se fixează pe receptorii colinergici ai ganglionilor simpatici şi parasimpatici, astfel încât acetilcolina eliberată la nivelul terminaţiei nervoase de la sinapsa ganglionară nu mai poate acţiona asupra receptorilor ganglionari, iar influxul nervos nu ajunge la receptorii postganglionari.

Exp.1. *Acţiunea nicotinei asupra tensiunii arteriale şi respiraţiei la câine.*

Experienţa se efectuează pe un câine care se anesteziază cu cloraloză 0,1 g/kgc i.v. Se înscrie tensiunea arterială şi respiraţia pe un kimograf. Apoi se injectează i.v. o doză excitantă de nicotină, 5-10 μg/kgc. Curba tensională ia un aspect bifazic, apărând la început o uşoară hipotensiune cu tahicardie. Hipotensiunea apare în urma excitării de către nicotină a ganglionilor parasimpatici, a zonei sinocarotidiene şi a centrului bulbar al vagului. Faza a doua, de hipertensiune, este dată de excitarea ganglionilor simpatici, a medularei suprarenale, cu descărcare de adrenalină şi noradrenalină şi de acţiunea directă a nicotinei asupra musculaturii netede a vaselor.

La nivelul respiraţiei se observă câteva mişcări ample, datorită excitării centrului respirator pe cale reflexă, apoi respiraţia scade în amplitudine şi frecvenţă, până la normal.

După revenirea la normal a tensiunii arteriale şi a respiraţiei, se injectează în continuare, tot i.v., doze mari şi repetate de nicotină, 1 mg la 10-15 minute interval, obţinându-se de fiecare dată un răspuns tensional tot mai mic. Injectările se repetă până se ajunge la ştergerea răspunsului tensional.

Scanned with OKEN Scanner

Lipsa oricărui răspuns arată instalarea acţiunii ganglioplegice a nicotinei. La respiraţie, dozele mari şi repetate de nicotină, dau o rărire a frecvenţei din ce în ce mai mare până la oprire.

Aceste modificări sunt datorate acţiunii deprimante a nicotinei în doză mare, doză la care substanţa îşi extinde influenţa şi asupra plăcii neuromusculare, producând curarizarea muşchilor striaţi toracici care intervin în respiraţie.

Această experienţă, ca şi experienţa anterioară, atrage atenţia asupra tulburărilor ce pot surveni în cazul unei intoxicaţii acute, la unii fumători începători sau în cazul intoxicaţiilor accidentale (ingerare de lichide insecticide ce au la bază nicotina).

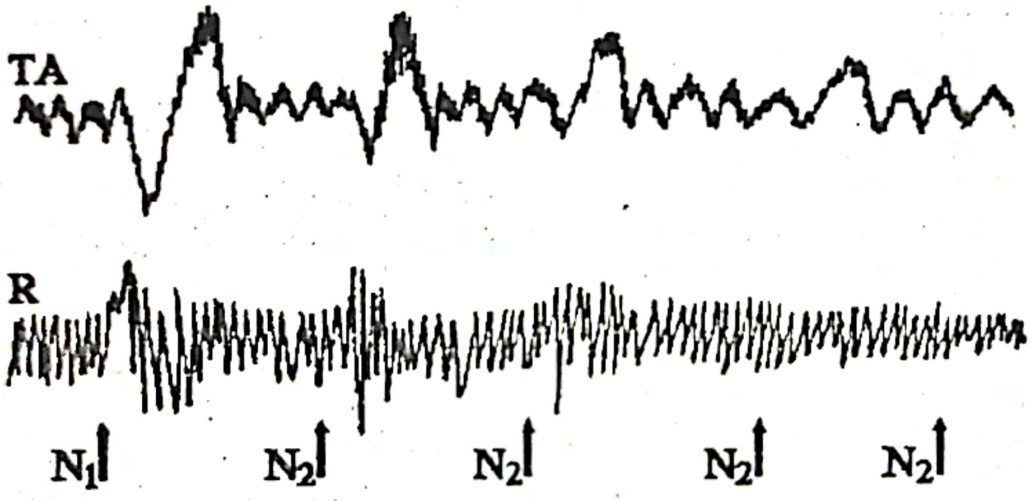


Fig.11. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
N1 = Nicotină 5 μg/kgc i.v.
N2 = Nicotina 1 mg/kgc i.v.

Exp.2. *Acţiunea ganglionară a nicotinei.*

Acţiunea principală a nicotinei este cea ganglionară. Experienţa se demonstrează pe câine. Se anesteziază animalul cu cloraloză 0,1 g/kgc i.v. şi se înscrie tensiunea arterială. Se descoperă vagul în regiunea cervicală dreaptă şi se ligaturează. Se aplică excitaţii electrice pe capătul periferic al nervului cu un curent electric alternativ de 6 volţi, timp de 5 secunde. După fiecare excitaţie, tensiunea arterială scade rapid, dar revine repede la normal. Se repetă de 2-3 ori excitaţia pentru a obţine răspunsuri egale. Se injectează apoi o doză mică, excitantă, de nicotină 1 mg/kgc, care va da modificarea tensională caracteristică. După revenirea la normal a tensiunii arteriale, se

Scanned with OKEN Scanner

excită din nou capătul periferic al nervului cu un curent cu aceleaşi caracteristici. De data aceasta, hipotensiunea este mult mai evidentă, datorită sensibilizării ganglionilor parasimpatici de către nicotina injectată anterior.

Se injectează în continuare, tot i.v., doze mari şi repetate de nicotină, 0,5 şi 1 mg/kgc la 10-15 minute interval. După fiecare injectare de nicotină, se excită capătul periferic al vagului până nu se mai obţine nici un răspuns tensional. Acest moment corespunde instalării acţiunii ganglioplegice a nicotinei.

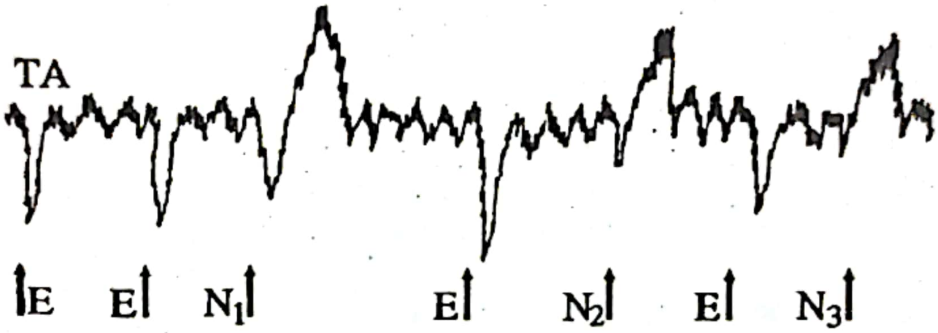


Fig.12. T.A. = Tensiunea arterială
E. = Excitaţia capătului periferic al vagului
N1 = Nicotină 1 μg/kgc i.v.
N2 = Nicotina o,5 mg/kgc i.v
N3 = Nicotina 1 mg/kgc i.v.

Experienţa explică de ce nicotina nu şi-a găsit utilizare în terapeutică, nici la doză excitantă, nici la doză blocantă, care devine şi curarizantă. Interesul său rămâne din punct de vedere toxicologic şi farmacologic.

Exp.3. *Întărirea acţiunii adrenalinei prin nicotină.*

Demonstraţia se face pe un câine la care se înscrie presiunea arterială şi respiraţia. I se injectează apoi intravenos o doză martor de adrenalină, 5-10 μg/kg, care produce efectele caracteristice, descrise la experienţa nr.1 cap."Simpatomimetice".

După revenirea la normal a curbelor, se injectează intravenos nicotină 1 μg/kgc, care va da răspunsul tensional şi respirator descris. De data aceasta, răspunsul la adrenalină este mult mai mare şi ca durată şi ca intensitate, fapt explicat prin aceea că nicotina stimulează ganglionii simpatici şi

Scanned with OKEN Scanner

medulosuprarenala producând descărcări de adrenalină.

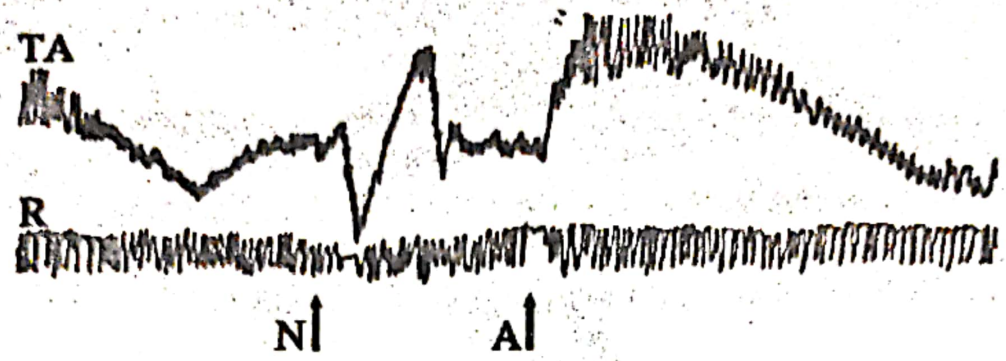


Fig.13. T.A. = Tensiunea arterială
R. = Respiraţia
A. = Adrenalina 5 μg/kgc i.v.
N. = Nicotîna 1 mg/kgc i.v.

Această experienţă arată necesitatea întreruperii definitive a fumatului la cei cu afecţiuni cardio-vasculare de tip spastic (angină pectorală, hipertensiune arterială, boli vasculare periferice) în care, chiar dacă nicotina nu ar avea un rol în etiologie, îngreuiază tratamentul acestor boli sau le accelerează evoluţia nefavorabilă.

Exp.4. ***Acţiunea nicotinei asupra sistemului nervos central.***

a) Pe şoarece: un şoarece se cântăreşte şi se injectează subcutan cu nicotină, în doză de 2,75 mg/kg. Se introduce într-un borcan de sticlă şi se urmăreşte comportamentul. După câteva minute de la injectare, şoarecele prezintă tremurături generalizate, apoi intră în convulsii de aspect tonico-clonic, urmate de o stare de rigiditate şi catatonie.

b) Pe broască: la două broaşte, de aceeaşi greutate, se injectează în sacii limfatici dorsali, nicotină în doze diferite. La o broască se administrează 0,1 mg nicotină. Se introduc apoi sub câte un clopot de sticlă şi se observă comportamentul.

După câteva minute de la injectare, broasca ce a primit doza mică de nicotină prezintă o stare de nelinişte, respiraţia uşor accelerată, tremurături musculare generalizate şi intră într-o stare de paralizie. După o oră, broasca îşi revine la normal. Aceste efecte apar în urma excitării SNC de către nicotină.

Scanned with OKEN Scanner

La broasca ce a primit doza mare de nicotină se observă după câteva minute o stare de neliniște cu scăderea respirației, tremurături generalizate și o stare de rigiditate caracteristică: membrele anterioare se încrucișează pe abdomen, membrele posterioare sunt puternic flectate și în abducție, fiecare segment fiind în flexie unul față de altul. În final, broasca intră în stare de paralizie datorită instalării acțiunii curarizante a nicotinei.

Exp.5. *Efectele ganglioplegicelor la nivelul presiunii arteriale.*

Se înscrie presiunea arterială pe cale sângerândă, la un câine anesteziat cu cloraloză. Apoi, se injectează intravenos o substanță ganglioplegică, hexametoniu, în doză de 10 mg/kgc. Ca urmare, se produce o hipotensiune profundă și de lungă durată.

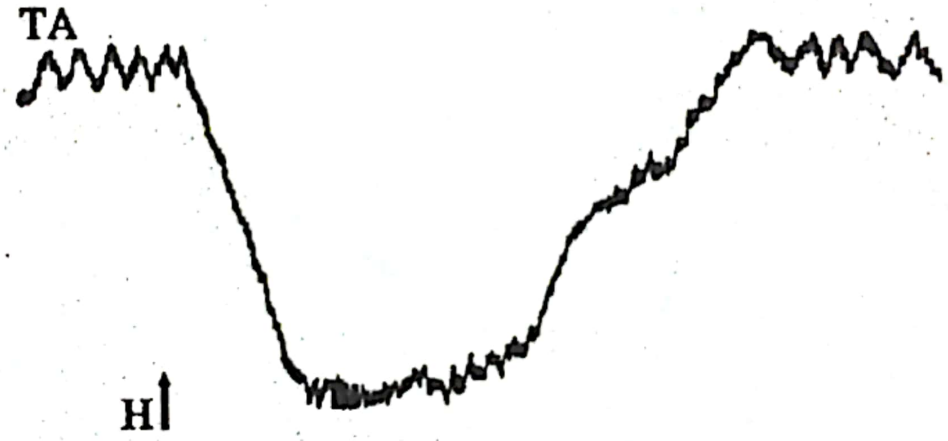


Fig.14. T.A. = Tensiunea arterială
H. = Hexametoniu

Spre diferență de stimulantele ganglionare care, chiar la doză mai mare, produc inițial o stimulare și apoi blocarea transmisiei influxului nervos la nivelul sinapselor ganglionare, după ganglioplegice apare de la început hipotensiune, ce arată acțiunea deprimantă ganglionară chiar de la doze mici. Ganglioplegicele ating simultan și ganglionii simpatici și parasimpatici, dar cum există un tonus simpatic predominent la nivelul vaselor, presiunea arterială coboară într-un mod brutal și persistent. Acest fapt a permis ca ganglioplegicele să-și găsească aplicare în terapeutică în crizele de hipertensiune arterială malignă.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.6. *Acţiunea blocantă a azametoniului la nivelul ganglionilor parasimpatici.*

La un câine, la care se înregistrează presiunea arterială pe cale sângerândă şi respiraţia cu ajutorul unui pneumograf, se descoperă ambii vagi, în regiunea cervicală şi se secţionează. Capătul periferic al vagului drept este legat cu un fir de aţă pentru a se putea susţine în vederea aplicării pe nerv a excitaţiei cu un curent electric. Se înscriu presiunea arterială şi respiraţia normală, apoi se excită capătul periferic al nervului vag drept cu un curent electric alternativ de 6 volţi, timp de 5 secunde. Se repetă excitaţia de 2-3 ori la interval de 2-3 minute, pentru a se verifica răspunsul normal. Apoi, se injectează 2-3 doze de acetilcolină 10-20 μg/kgc i.v. În continuare, se administrează azametoniu 10 mg/kgc i.v., după care se repetă excitarea vagului şi doza martor de acetilcolină.

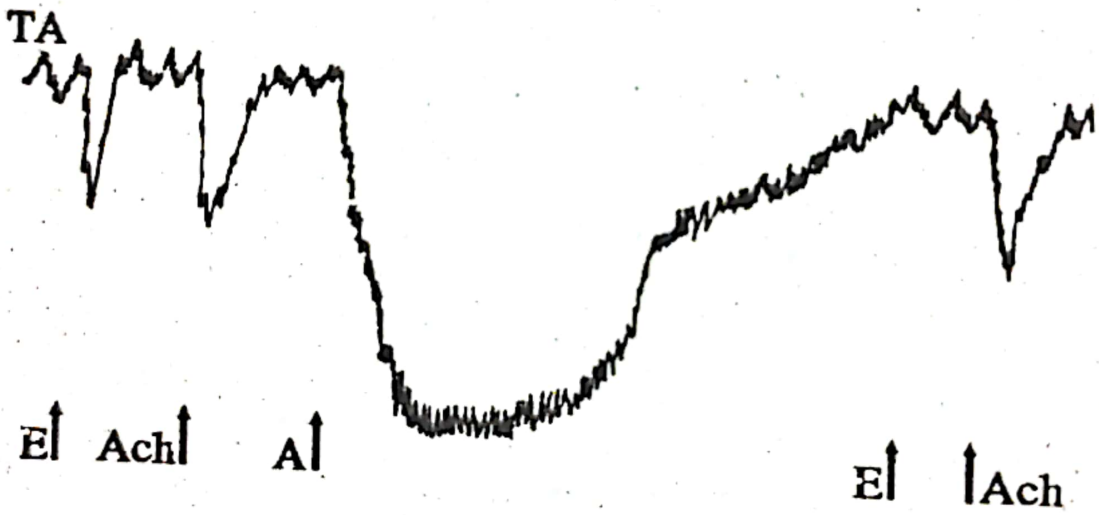


Fig.15. T.A. = Tensiunea arterială
E. = Excitarea vagului drept
Ach. = Acetilcolină 10 μg/kgc i.v.
A. = Azametoniu 10 mg/kgc i.v.

Din fig.15 se vede că la excitarea vagului se produce o cădere bruscă şi accentuată a presiunii arteriale, cu oprirea bătăilor inimii şi apoi revenirea imediată la normal. La nivelul respiraţiei, după o apnee, respiraţiile sunt mai mici şi neregulate. După acetilcolină se observă modificările deja cunoscute, hipotensiune, bradicardie şi tulburarea respiraţiei.

Azametoniu produce el însuşi hipotensiune ce se instalează ceva mai

Scanned with OKEN Scanner

lent şi este foarte intensă. Repetarea excitării capătului periferic al vagului drept după azametoniu rămâne fără răspuns, în timp ce acetilcolina determină răspunsuri asemănătoare cu cele obţinute la doza martor. Blocarea efectelor excitării vagului şi lipsa de modificare a răspunsului la acetilcolină arată că azametoniu nu influenţează receptorii muscarinici, deci acţiunea sa se exercită la nivel superior, ganglionar.

Exp.7. *Acţiunea blocantă a azametoniului la nivelul ganglionilor simpatici.*

Experienţa se execută pe pisică. Se anesteziază animalul cu uretan 1,5 g/kgc i.p. Se descoperă simpaticul în regiunea cervicală şi se izolează de restul pachetului vasculo-nervos, punându-se în evidenţă ganglionul cervical superior şi o porţiune de nerv postganglionar, atât cât să se poată aplica electrozii pentru excitare. Preganglionar, nervul se secţionează cât mai la distanţă de ganglion. De aceeaşi parte cu nervul descoperit se leagă marginea membranei nictitante, prin intermediul unui fir de aţă, la un miograf cu înscriere frontală; se vor înregistra pe un kimograf modificările care survin la nivelul membranei nictitante. Se canulează o venă femurală la una din labele posterioare, pentru administrarea substanţelor.

După ce se lasă animalul timp de 30 minute să se adapteze la noile condiţii de experienţă, se excită nervul simpatic de câte două ori, cu un curent alternativ de 6 volţi, timp de 5 secunde, atât pre- cât şi postganglionar, aşteptându-se de fiecare dată revenirea membranei nictitante la nivelul iniţial. Se injectează apoi două doze martor de adrenalină, 5 μg/kgc i.v., pentru a se verifica reactivitatea receptorilor de la nivelul membranei. În continuare, se administrează 5 mg/kgc i.v. azametoniu şi apoi se cercetează din nou răspunsurile la excitarea simpaticului pre- şi postganglionar şi la injectarea adrenalinei.

Membrana nictitantă în stare de repaus înscrie pe cilindru o linie dreaptă. Prin excitarea simpaticului, atât pre- cât şi postganglionar, se produce o contracţie bruscă a membranei nictitante, după care revine repede la nivelul iniţial. După adrenalină, contracţia membranei se produce, de asemenea, rapid dar revenirea spre normal se face ceva mai lent. După azametoniu excitarea preganglionară nu mai produce contracţia membranei nictitante, în timp ce excitarea postganglionară şi injectarea de adrenalină determină aceleaşi

Scanned with OKEN Scanner

răspunsuri ca la martor.

Această experiență demonstrează faptul că acțiunea azametoniului nu se exercită la nivelul receptorilor postganglionari și nici la nivelul terminației fibrei simpatice postganglionare, ci la nivelul ganglionului.

Experiențele 6 și 7 arată că azametoniu și ganglioplegicele în general influențează ambele categorii de ganglioni, simpatici și parasimpatici, acționând mai ales asupra acelora care sunt în stare de hiperfuncție.

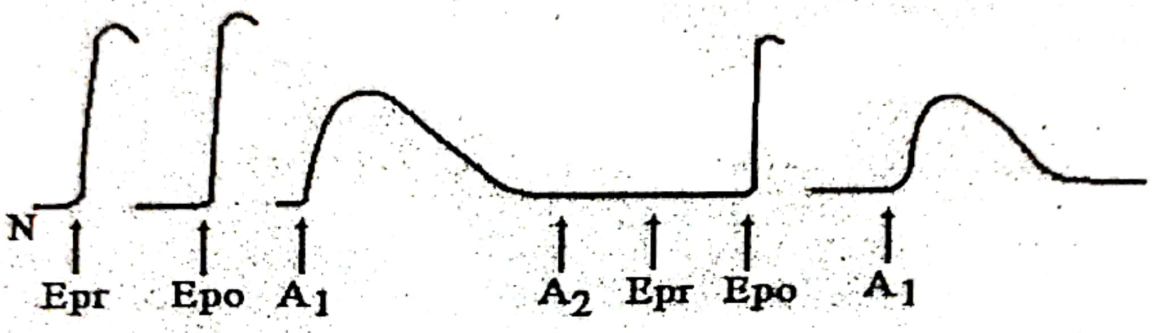


Fig.16. N. = Tonusul normal al membranei nictitante
E_{pr} = Excitarea preganglionară a simpaticului cervical
E_{po} = Excitarea postganglionară a simpaticului cervical
A1 = Adrenalină 5 μg/kgc i.v.
A2 = Azametoniu 5 mg/kgc i.v.

Datorită acțiunii neselective ganglioplegice sunt utilizate atât în stări de hiperexcitabilitate vagală (boala ulceroasă), cât și simpatică (hipertensiunea malignă), în producerea hipertensiunii controlate și uneori în bolile vasculare periferice, rămânând ca o medicație de rezervă.

Exp.8. *Blocarea acțiunii nicotinice a acetilcolinei.*

Experiența se efectuează pe câine. Se înregistrează presiunea arterială carotidiană normală și apoi se injectează succesiv:

Acetilcolină	10 μg/kgc i.v.
Atropina	2 mg/kgc i.v.
Acetilcolină	10 μg/kgc i.v.
Acetilcolină	1 mg/kgc i.v.
Adrenalină	5 μg/kgc i.v.
Hexametoniu	10 mg/kgc i.v.
Acetilcolină	1 mg/kgc i.v.
Adrenalină	5 μg/kgc i.v.

Scanned with OKEN Scanner

După atropinizarea animalului (verificată prin administrarea unei doze mici de acetilcolină, înainte şi după atropină) pentru a bloca receptorii muscarinici; se injectează o doză mare de acetilcolină. La această doză, acetilcolina, care exercită o acţiune nicotinică, declanşează un răspuns presor puternic datorită excitării ganglionilor nervoşi simpatici şi medularei suprarenale.

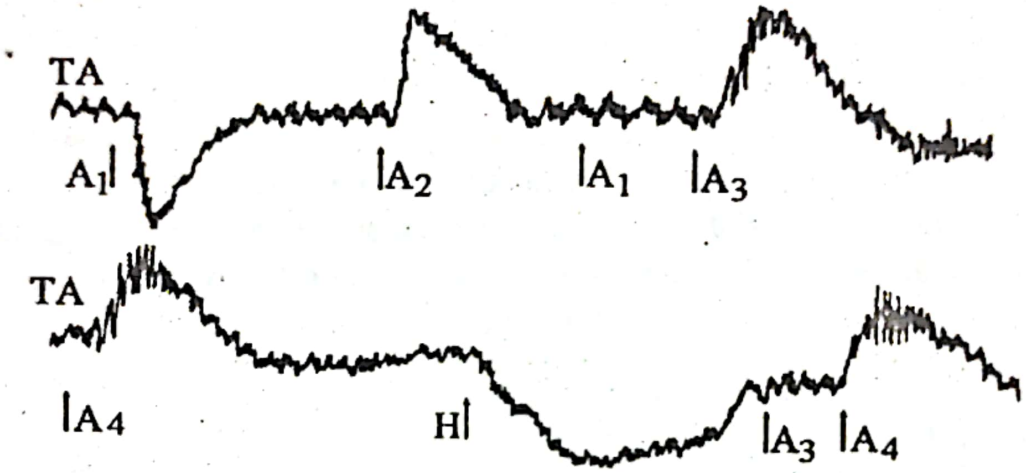


Fig.17. T.A. = Tensiunea arterială
A1 = Acetilcolină 10 μg/kgc i.v.
A2 = Atropina 2 mg/kgc i.v.
A3 = Acetilcolina 1 mg/kgc i.v.
A4 = Adrenalina 5 μg/kgc i.v.
H. = Hexametoniu 10 mg/kgc i.v.

Sunt excitaţi şi ganglionii parasimpatici, dar receptorii colinergici postganglionari fiind blocaţi de atropină, nu vor răspunde la acţiunea acetilcolinei (blocarea cu atropină este necesară căci la doza aceasta acetilcolina ar produce oprirea cordului). După adrenalină apare de asemenea o hipertensiune puternică, fiind întărită de atropină.

Hexametoniu produce o hipotensiune intensă şi persistentă. După ganglioplegice, repetarea dozei mari de acetilcolină determină un răspuns presor mult redus, uneori chiar absenţa răspunsului, pe când adrenalina declanşează un răspuns egal cu cel dinaintea hexametoniului. Această experienţă constituie încă un test de punere în evidenţă a acţiunii ganglioplegicelor în domeniul simpatic.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.9. *Acţiunea hexametoniului asupra transmisiei ganglionare la nivelul medulosuprarenalei.*

Experienţa se execută pe câine. Animalul anesteziat cu cloraloză este operat pentru înregistrarea presiunii arteriale carotidiene. Apoi, se instituie respiraţia artificială. Pentru aceasta, se degajează traheea cervicală de ţesuturile din jur, se face o butonieră între două inele cartilaginoase şi se introduce o canulă de sticlă în formă de Y ce este pusă în legătură, prin intermediul a două tuburi de cauciuc, cu un aparat de respiraţie artificială. Se descoperă apoi nervul splanhnic de o parte, după tehnica următoare: se incizează tegumentele paralel cu coasta a 12-a, pe o lungime de 15 cm, începând lateral de la nivelul liniei axilare mediale şi terminând medial la linia hemiclaviculară. Se rezecă coasta flotantă şi se descoperă nervul splanhnic pe traiectul său oblic spre suprarenală. Se disecă nervul pe o porţiune de 3-5 cm, se secţionează iar capătul periferic se leagă cu un fir de aţă.

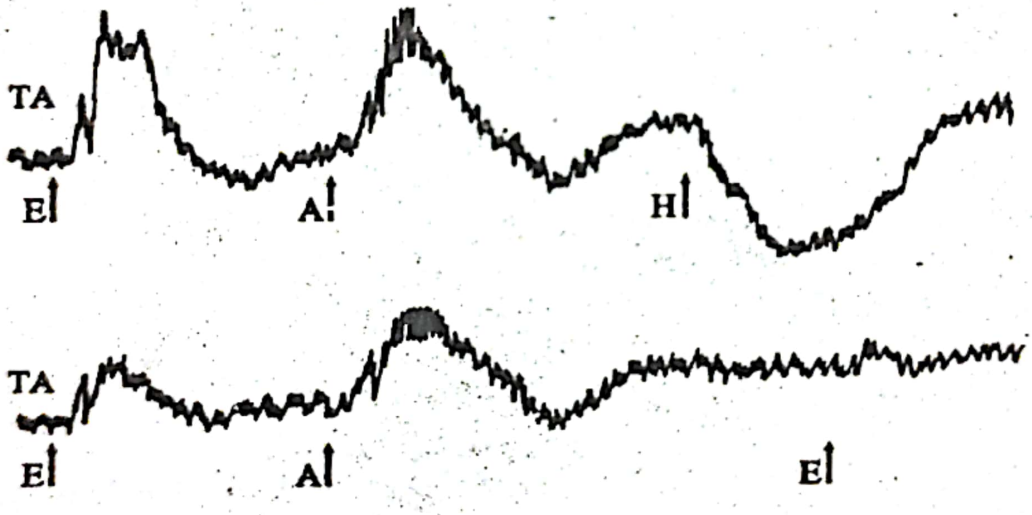


Fig.18. T.A. = Tensiunea arterială
A. = Adrenalină 10 μg/kgc i.v.
E. = Excitarea capătului periferic al splanhnicului
H. = Hexametoniu 10 mg/kgc i.v.

După înscrierea tensiunii arteriale normale, se excită capătul distal al nervului cu un curent electric alternativ de 6 volţi timp de 10 secunde. După obţinerea a două răspunsuri martor se injectează adrenalină 10 μg/kgc i.v., de asemenea doză martor. Se administrează în continuare hexametoniu 10 mg/kg i.v. şi apoi se excită din nou nervul splanhnic şi se repetă injecţia de adrenalină. Se vor obţine următoarele rezultate: excitarea nervului şi injecţia

Scanned with OKEN Scanner

de adrenalină declanşează răspunsuri care apar brusc, de intensitate mare, cu tahicardie şi apoi bradicardie compensatorie şi revenire spre normal, trecând printr-o fază de uşoară hipotensiune. După hexametoniu, care determină o hipotensiune accentuată, excitarea splanhnicului provoacă un răspuns mult diminuat sau, uneori, chiar abolit, pe când adrenalina declanşează acelaşi răspuns ca la martor sau chiar mai accentuat.

Această experienţă demonstrează că medulara suprarenală se comportă ca un ganglion nervos vegetativ simpatic.

Toate experimentele prezentate vor fi discutate prin prisma achiziţiilor recente din receptorologie (vezi „Elemente de farmacologie fundamentală").

D. Simpatomimetice

Denumite şi excitante în domeniul adrenoreactiv, sunt substanţe care realizează parţial sau în totalitate efectele excitării simpaticului. Aceste substanţe pot acţiona fie direct asupra receptorilor adrenoreactivi, fie indirect prin eliberarea de noradrenalină la nivelul terminaţiilor simpatice postganglionare, fie prin ambele mecanisme.

Efectele excitării simpaticului sau ale substanţelor adrenergice sunt denumite efecte alfa sau efecte beta ($beta_1$ şi $beta_2$) după răspunsul celor două tipuri de adrenoreceptori.

Între efectele alfa, predominant excitante, se numără vasoconstricţia, midriaza, contracţia sfincterelor, a ureterelor, a splinei, a uterului, hipersecreţie glandulară; între efectele beta, predominant inhibitorii, sunt socotite bronhodilataţia, relaxarea musculaturii gastrice şi intestinale, a vezicii biliare, tahicardia, acţiunile metabolice şi stimularea sistemului nervos central.

Adrenergicele se clasifică în două grupe:

- adrenergice catecolaminice (adrenalina, noradrenalina, izoprenalina etc);
- amine necatecolice (amfetaminele, efedrina, mefentermina, metaraminol, nilidrina, isoxuprina, nafazolina etc).

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii adrenergicelor asupra aparatului cardio-vascular şi respiartor la câine.*

Experienţă se execută pe câine narcotizat cu cloraloză 0,1 g/kgc i.v. (se

Scanned with OKEN Scanner

poate efectua şi pe iepure anesteziat cu uretan soluţie 10%, 1 g/kgc i.p.). Pregătirea animalului pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei se efectuează după tehnica descrisă la experienţa 1, cap. "Parasimpatomimetice".

Pe fondul unei presiuni arteriale şi respiraţiei normale se injectează, succesiv, intravenos următoarele substanţe:

- adrenalină 10 μg/kgc i.v.
- noradrenalină 10 μg/kgc i.v.
- izoprenalina 0,2 μg/kgc i.v.
- efedrină 1 mg/kgc i.v.

aşteptându-se de fiecare dată revenirea presiunii arteriale şi respiraţiei la normal.

Se vor observa următoarele efecte:

- **adrenalina** va determina apariţia imediată a unui croşet hipertensiv cu tahicardie, urmat de o uşoară coborâre a presiunii. Apoi, presiunea creşte din nou brusc, intens, însoţită de tahicardie care, cu cât curba tensională creşte în înălţime, trece în bradicardie, contracţiile cardiace apărând ample şi rare. Revenirea spre normal se face repede trecând printr-o uşoară hipotensiune şi tahicardie. La nivelul respiraţiei apare o scurtă apnee, urmată de o tahipnee cu creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii; administrarea de doze mari şi repetate de adrenalină i.v. determină fenomene toxice traduse prin apariţia de aritmii;

- **noradrenalina**, comparativ cu adrenalina, produce aceleaşi modificări tensionale, dar ceva mai intense şi mai susţinute, iar revenirea la normal se face fără a trece prin faza de hipotensiune. Stimularea respiraţiei este ceva mai slabă ca după adrenalină.

Creşterea bruscă a presiunii arteriale după adrenalină este datorată acţiunii sale stimulante iniţial asupra miocardului, contracţiile cardiace devenind mai ample şi mai frecvente şi apoi asupra arteriolelor mici şi capilarelor din unele sectoare ale organismului, pe care le contractă. Bradicardia este rezultatul stimulării vagale ca efect compensator declanşat pe cale reflexă prin stimularea presoreceptorilor din zonele reflexogene, prin creşterea bruscă a presiunii arteriale. Hipotensiunea de revenire s-ar datora dozelor mici de adrenalină cu acţiune predominant vasodilatatoare, mai ales în teritoriul musculaturii striate. Apneea este de natură reflexă, prin creşterea bruscă a presiunii arteriale. Stimularea respiraţiei este datorată în special bronhodilataţiei, în urma acţiunii substanţei asupra beta-receptorilor şi mai

Scanned with OKEN Scanner

puţin asupra centrului respirator (adrenalina exogenă pătrunde mai greu prin bariera hematoencefalică).

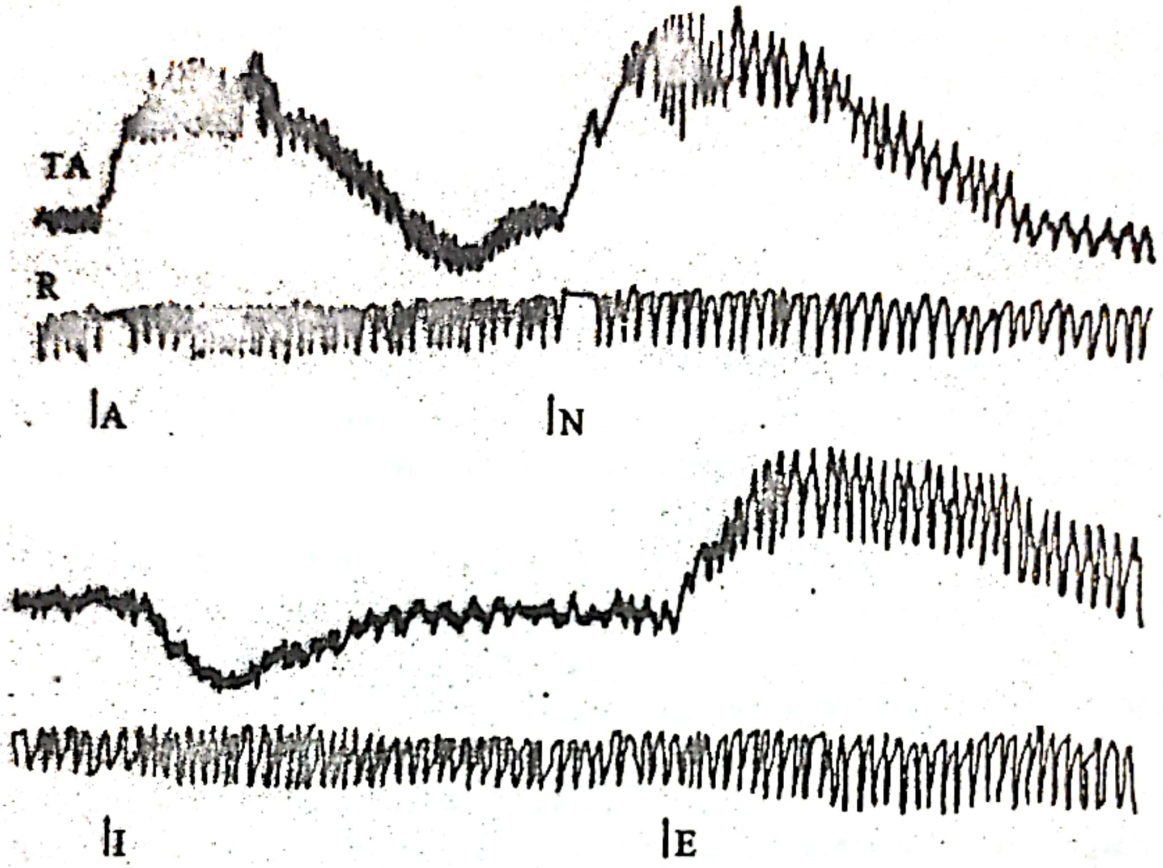


Fig.19. T.A. = tensiunea arterială
R. = respiraţia
A = adrenalina 10 μg/kgc i.v.
N = norădrenalina 10 μg/kgc i.v.
I = izoprenalina 0,2 μg/kgc i.v.
E = efedrina 1 mg/kgc i.v.

În cazul noradrenalinei, creşterea presiunii arteriale este mai intensă datorită faptului că sunt influenţaţi mai ales alfa-receptorii producând o vasoconstricţie generalizată, cu excepţia coronarelor pe care le dilată şi sunt mai puţin influenţaţi beta-receptorii;

- Izoprenalina determină o scădere a presiunii arteriale cu tahicardie, iar la nivelul respiraţiei o amplificare şi regularizare a mişcărilor respiratorii. Acţiunea izoprenalinei se exercită în special asupra beta-receptorilor, predominând vasodilataţia şi relaxarea puternică a musculaturii netede de la

Scanned with OKEN Scanner

nivelul bronşilor, întrecând acţiunea adrenalinei;

- efedrina produce o creştere a presiunii arteriale ce se instalează mai lent faţă de adrenalină şi de intensitate mai mică. Durata hipertensiunii este mai mare faţă de a adrenalinei iar revenirea spre normal se face lent şi fără faza de hipotensiune. Cordul devine tahicardic şi numai uneori apare o bradicardie ce corespunde cu maximum de hipotensiune. La nivelul respiraţiei, după o scurtă apnee se produce o stimulare. Acţiunile efedrinei sunt complexe, pe de o parte stimulând direct receptorii adrenergici iar pe de alta eliberând noradrenalina de la nivelul terminaţiilor nervilor simpatici. La acestea se adaugă şi efectul stimulant asupra centrului vasomotor din bulb.

Mecanismele compensatorii sunt mult mai slabe datorită faptului că hipertensiunea se instalează mai puţin brutal şi este mai mică faţă de cea produsă de adrenalină. Acţiunea sa este mai susţinută deoarece este numai parţial metabolizată prin conjugare şi numai la unele specii de animale. Stimularea respiraţiei o realizează de asemenea prin dublu mecanism: prin stimularea centrului respirator din bulb şi prin bronhodilataţie, mai slabă dar mai durabilă faţă de adrenalină (fig.19).

Din compararea efectelor produse de substanţele de mai sus, reiese şi motivarea aplicării lor în terapeutică: adrenalina utilizată ca antiastmatic, antialergic şi hemostatic superficial, noradrenalina preferată ca vasoconstrictor, izoprenalina indicată în stările de astm bronşic iar efedrina ca antiastmatic, analeptic şi decongestiv nazal.

Exp.2 *Demonstrarea fenomenului de tahifilaxie după efedrină*

Se montează experienţă ca la exp.1. După înscrierea presiunii arteriale şi respiraţiei normale se injectează aceeaşi doză de adrenalină, 10 μg/kgc i.v. de 2-3 ori, aşteptând de fiecare dată revenirea curbelor la normal. În continuare se administrează în aceleaşi condiţii efedrină 1 mg/kgc i.v. Urmărind efectele produse de adrenalină se observă că atât la nivelul presiunii arteriale cât şi al respiraţiei apar, după fiecare injectare, aceleaşi modificări ca formă, intensitate şi durată descrise deja în experienţa anterioară. După efedrină, repetarea aceleiaşi doze, la intervale scurte determină răspunsuri presorii din ce în ce mai slabe ca intensitate şi durată, până la dispariţia completă.

Această scădere treptată a răspunsului la efedrină poartă numele de

Scanned with OKEN Scanner

fenomen de tahifilaxie şi s-ar produce prin epuizarea depozitelor de mediatori din terminaţiile simpatice, organismul nemai având timp să-şi refacă aceste depozite.

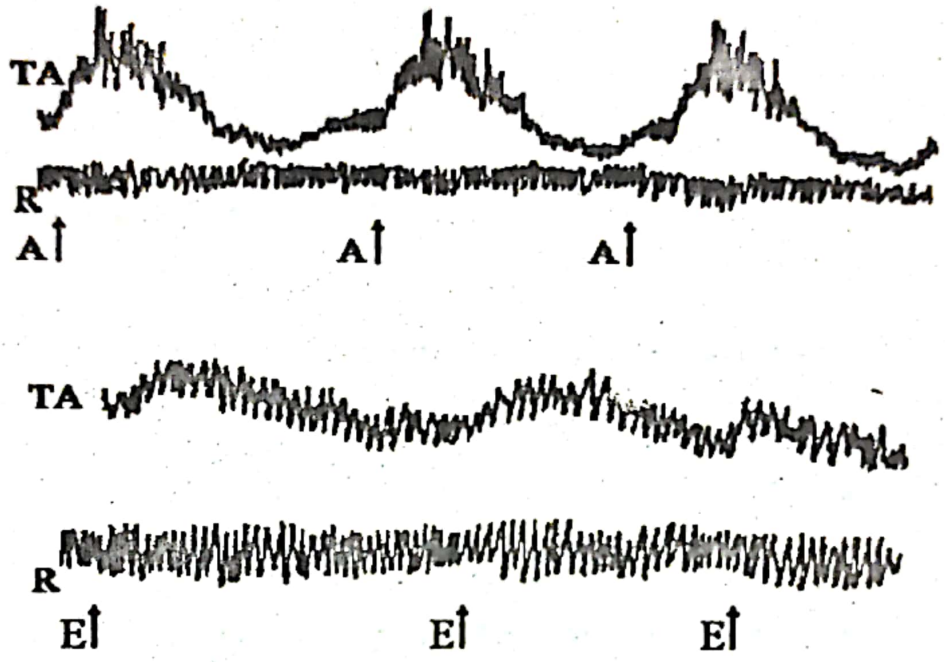


Fig.20. T.A = tensiunea arterială
R = respiraţia
A = adrenalină 10 μg/kgc i.v.
E = efedrină 1 mg/kgc i.v.

Exp.3. *Demonstrarea acţiunii excitante centrale a adrenalinei, efedrinei şi amfetaminei la broască.*

Trei broaşte sunt aşezate sub câte un clopot de sticlă. Se urmăresc reflexele la excitanţii obişnuiţi şi apoi se injectează în sacul limfatic dorsal, la una din broaşte 10 μg adrenalină, la a doua 20 mg efedrină iar la a treia 10 mg amfetamină (benzedrină). Se urmăreşte comportamentul animalelor. Broasca ce a primit adrenalină face foarte repede o scurtă perioadă de excitaţie uşoară, revenind rapid la normal. La broasca ce a primit efedrină se observă, abia după 30-40 minute o stare de excitaţie tradusă prin sărituri foarte puternice, apar fibrilaţii musculare accentuate putând ajunge la contractură. Broasca ce a

Scanned with OKEN Scanner

primit benzedrină manifestă aceleaşi semne de excitaţie ca şi cea cu efedrină cu deosebirea că efectele apar mai repede şi sunt mai marcate, broasca trecând repede la o stare de paralizie. Această experienţă demonstrează deci acţiunea excitantă asupra sistemului nervos central foarte slabă la adrenalină, care nu pătrunde în SNC comparativ cu a efedrinei şi benzedrinei, la care este mult mai puternică şi de durată mai lungă, deoarece intră în SNC şi eliberează noradrenalină la nivel central. Se remarcă efectul asupra respiraţiei care devine mai frecventă. Experienţa se poate executa şi pe şoareci.

Rezultatele obţinute explică utilizarea în terapeutică a ultimelor două substanţe ca excitante centrale.

Exp.4. *Demonstrarea întăririi acţiunii adrenalinei prin diverse substanţe, asupra aparatului cardio-vascular şi respirator la câine.*

a) **Prin efedrină**

Animalul este narcotizat şi se înregistrează tensiunea arterială şi respiraţia. Se injectează i.v. adrenalină 10 μg/kgc şi se înscrie curba caracteristică, la care se notează amplitudinea şi durata acţiunii. După revenirea la normal se administrează i.v. 1 mg/kgc efedrină şi se obţine curba caracteristică a acestei substanţe. La scurt interval se repetă aceeaşi doză de adrenalină făcută iniţial. Curba obţinută este mult amplificată şi îşi păstrează toate caracterele ei obişnuite. Fenomenul s-ar explica prin faptul că, efedrina ar bloca aminoxidaza care scindează adrenalina şi astfel, aceasta ar acţiona un timp mai îndelungat (fig.21.a).

Fig.21.a (graficul de sus); b (graficul de jos).

b) **Prin cocaină**

Experienţa se execută pe un câine cloralozat la care se înscrie tensiunea arterială şi respiraţia. Se face iniţial adrenalină ca martor în doză de 10 g/kgc i.v. Se injectează apoi 30 mg/kgc s.c. După 15 minute se constată o uşoară creştere a tensiunii arteriale şi tahicardie. Respiraţia scade în amplitudine. Se injectează apoi i.v. aceeaşi doză de adrenalină şi se constată că amplitudinea şi în special durata acţiunii este crescută. La o jumătate de oră, răspunsul este mai evident, putând ajunge dublu faţă de martor iar la o oră este încă mai puternic. Aspectul curbei adrenalinei nu este modificat prin cocaină. La respiraţie se observă o apnee mai marcată ca la martor, tahipnee şi apoi revenire la normal (fig.21 b şi c).

Scanned with OKEN Scanner

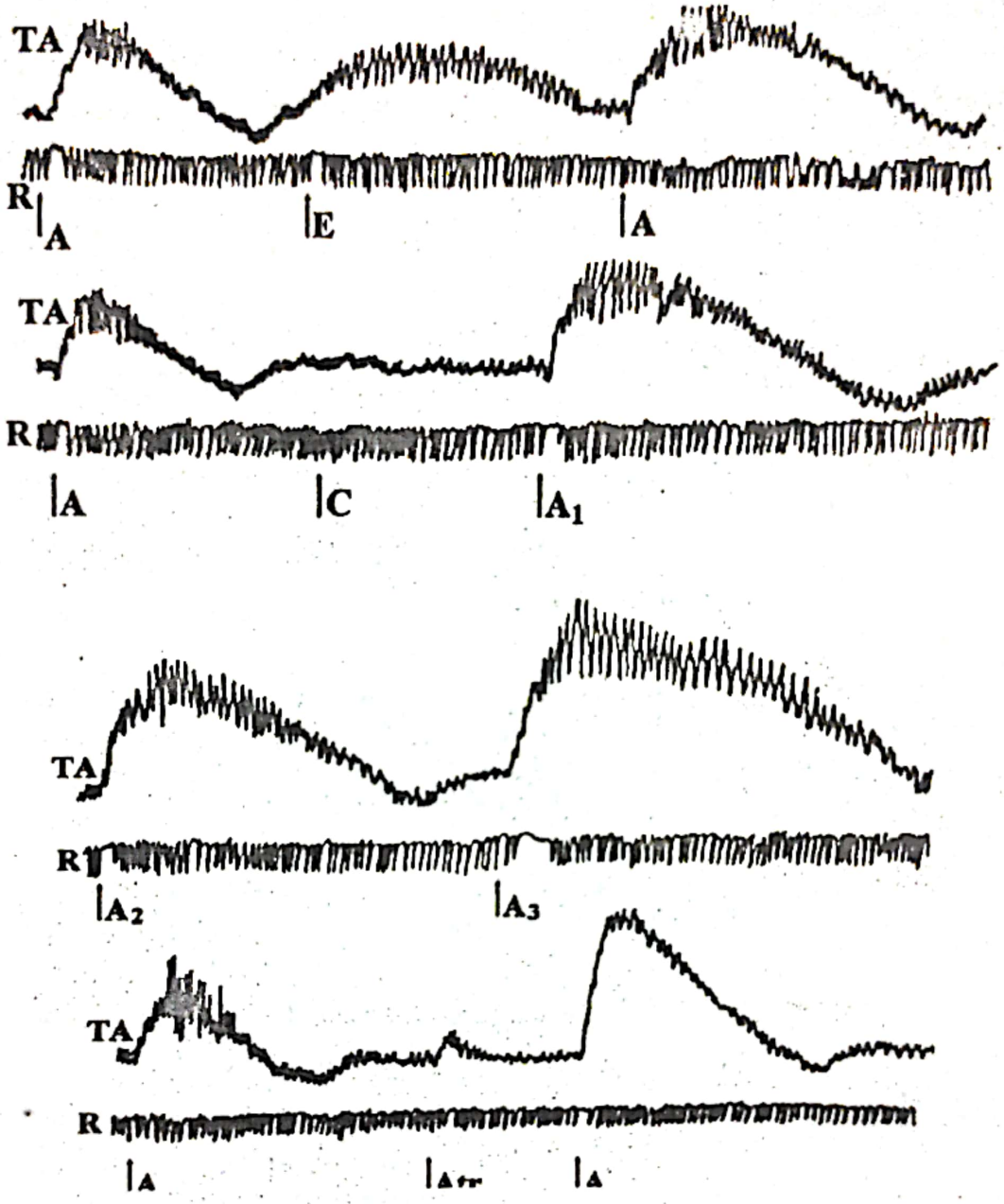


Fig.21.c (graficul de sus); d (graficul de jos).

Fig.21 (a-c)
T.A. = tensiunea arterială
R = respiraţia normală
A = adrenalină 10μg/kgc i.v.
E = efedrină 1 mg/kgc i.v.
C = cocaină 30 mg/kgc s.c.
A_1, A_2, A_3 = adrenalină la 15, 30 şi 60 min. după cocaină.

Această acţiune de întărire a efectului hipertensiv a adrenalinei prin cocaină s-ar explica prin acţiunea vasoconstrictivă a cocainei care se adaugă

Scanned with OKEN Scanner

la aceea a adrenalinei pe de o parte, iar pe de alta prin acţiunea de sensibilizare, de intensificare a răspunsului ţesuturilor adreno-reactive la adrenalină. Cocaina împiedică recaptarea catecolaminelor la nivelul terminaţiilor nervilor simpatici, menţinând o cantitate mai mare de adrenalină la nivelul receptorilor şi produce şi stimulare simpatică centrală.

c). Prin atropină

Se injectează 10 μg/kgc i.v. adrenalină, ca martor, unui câine la care se înscrie tensiunea arterială şi respiraţia. Obţinem efectul adrenalinei, clasic, cu tahicardie şi creşterea bruscă a tensiunii arteriale, urmată de perioada de compensare vagală şi apoi iarăşi de tahicardie. Scăderea curbei se face trecând prin perioada de hipotensiune, revenind apoi la normal. La respiraţie, apare efectul cunoscut deja.

Se injectează în continuare 1-2 mg/kgc i.v. atropină producându-se o tahicardie foarte accentuată. La respiraţie apare tahipnee şi creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii datorită acţiunii excitante a substanţei asupra centrului respirator şi dilatării muşchilor bronşici. Se injectează din nou aceeaşi doză de adrenalină administrată iniţial. Se produce o hipertensiune accentuată, de amplitudine mult mai mare şi cu o durată mai lungă faţă de cea martor. Aspectul curbei este modificat lipsind perioada de compensare vagală, păstrându-se deci tot timpul contracţii cardiace mici şi foarte frecvente, dar persistă hipotensiunea de revenire (fig.21.d).

Această întărire a acţiunii adrenalinei este datorită atropinei care blochează intervenţia reflexă vagală. Hipotensiunea ce persistă după atropină arată că este datorită răspunsului beta-adrenergic.

Exp.5. *Demonstrarea acţiunii adrenalinei asupra cordului izolat de broască.*

Se montează un cord de broască după tehnica lui Straub (vezi cap. "Anestezice generale"). Se perfuzează cu soluţie Ringer şi se înscriu contracţiile normale ale inimii. Se continuă apoi irigarea cordului cu o soluţie de adrenalină $5x10^{-5}$. Se emarcă o creştere a amplitudinii contracţiilor cardiace datorită efectului stimulant direct al adrenalinei asupra miocardului, sistemului nervos intracardiac, ducând adesea la aritmii. Spălarea cordului cu soluţie Ringer readuce la normal activitatea inimii. Efectele sale pozitive asupra funcţiilor inimii îi justifică utilizarea în blocul cardiac cu accese sincopale,

Scanned with OKEN Scanner

reanimarea în cazul opririi inimii, etc.

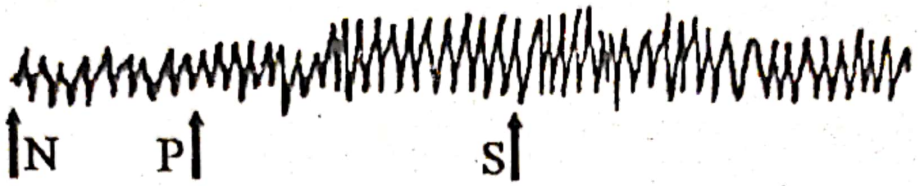


Fig.22. N = contracţiile cardiace normale
P = perfuzie cu soluţie de adrenalină
S = spălare

Exp.6. *Demonstrarea acţiunii adrenalinei la nivelul circulaţiei periferice.*

Experienţa se execută pe broască, pregătită după tehnica Lecwen-Trendelenburg modificată. Broasca se fixează pe o măsuţă specială, în decubit dorsal. Se face o butonieră în tegument, la nivelul apendicelui xifoid şi apoi se secţionează mergând cu incizia spre cele două labe anterioare. Urmând aceeaşi linie, se secţionează şi plastronul costal, după ce s-a secţionat frâul pericardic. Se eliberează apoi cordul printr-o secţiune a pericardului în formă de "I" şi se taie frâul posterior. Se leagă ramul stâng aortic, iar în ramul drept se introduce o canulă de sticlă ce este pusă în legătură, prin intermediul unui tub de cauciuc cu un vas Mariotte cu soluţie Ringer. Vasul se aşază la o înălţime de aproximativ 50 cm faţă de planşeta cu broasca, pentru a imprima lichidului o oarecare presiune de curgere. Se secţionează apoi tegumentul de la nivelul abdomenului în formă de dreptunghi şi se răsfrânge în jos. La fel, se secţionează şi peretele muscular, punându-se astfel în evidenţă pe faţa internă, care vine acum deasupra, vena abdominală mediană.

Capătul secţionat se leagă pe o canulă pentru a se determina debitul lichidului. Acest debit poate fi aflat fie prin numărarea picăturilor ce cad prin canulă fie prin înscrierea lor pe hirtia unui kimograf (prin intermediul unui dispozitiv electric).

Se determină debitul circulator normal pe minut, numărând picăturile pe 3-4 minute şi făcându-se media. Se administrează apoi, în tubul de perfuzie, foarte rapid, adrenalină 0,2 ml soluţie 1%. Se va determina debitul circulator. Se va constata că debitul a scăzut foarte mult datorită vasoconstricţiei

Scanned with OKEN Scanner

produse de adrenalină la nivelul vaselor periferice, în urma excitării alfa-receptorilor. Această experienţă explică utilizarea adrenalinei în oprirea unor hemoragii superficiale şi ca potenţializator al anestezicelor locale ce produc secundar vasodilataţia.

Exp.7. *Demonstrarea acţiunii adrenalinei şi efedrinei la nivelul ochiului.*

Se foflosesc doi iepuri la care în prealabil se observă vascularizaţia şi se măsoară diametrul pupilar, ţinându-se seama de toate indicaţiile menţionate la experienţa 6, cap. "Parasimpatomimetice". Ochiul stâng se păstrează ca martor, iar în sacul conjunctival inferior al ochiului drept se instilează 1-2 pic. de colir medicamentos după cum urmează: la primul iepure soluţie adrenalină 0,1% iar la al doilea soluţie efedrină 10%.

După 4-5 minute, iepurele căruia i s-a instilat adrenalină, prezintă midriază ce durează doar câteva minute (3-4 minute) efect care, uneori nici nu poate fi surprins din cauza duratei prea scurte. În acelaşi timp, se remarcă o evidentă vasoconstricţie conjunctivală care dispare după 15-20 minute. Nu se pot pune în evidenţă tulburări de acomodare la lumină, reflexul fotomotor fiind prezent.

Efectele observate sunt efecte adrenergice, apărute în urma acţiunii adrenalinei instilate asupra receptorilor adrenoreactivi de tip alfa de la nivelul fibrelor musculare radiare iriene (muşchiul dilatator irian).

La iepurele căruia i s-a instilat soluţie de efedrină, se instalează o midriază evidentă după aproximativ 25-35 minute, cu vasoconstricţie conjunctivală (ochiul apare palid), efecte ce durează câteva ore. Ca şi la adrenalină nu se observă tulburări de acomodare la lumină. Efectele apărute la nivelul ochiului, după efedrină, sunt tot efecte adrenergice determinate, pe de o parte de acţiunea directă a efedrinei asupra receptorilor alfa-adrenergici şi pe de altă parte, de eliberarea de noradrenalină la nivelul sinapselor adrenergice (sinapsele terminale ale nervilor ciliari lungi din simpaticul cervical). Durata mult mai lungă a acţiunii la nivelul ochiului, în comparaţie cu acţiunea adrenalinei, se explică prin aceea că efedrina nu este oxidată de monoaminoxidază, ci din contra, ea blochează această enzimă.

Această experienţă demonstrează utilitatea efedrinei ca midriatic şi decongestiv.

Scanned with OKEN Scanner

E. Simpatolitice

Sunt substanţe care împiedică efectele excitării nervilor simpatici şi unele acţiuni ale aminelor simpatomimetice. După sediul şi mecanismul de acţiune se clasifică în:

- **blocante ale receptorilor organelor efectoare: alfa-blocante** (*alcaloizii de secară cornută*, derivaţi de imidazolină, benzodioxani, fenoxibenzamină etc.) şi **beta-blocante**, $beta_1$ şi $beta_2$, (diclorisoproterenol, propranolol, practolol, etc);
- **neurosimpatolitice**, cu acţiunea la nivelul neuronilor centrali şi neuronilor periferici (clonidina, alcaloizii din *Rauwolfia*, alfa-metildopa, guanetidina, etc).

Exp.1. *Acţiunea simpatoliticelor asupra aparatului cardiovascular şi respirator şi influenţa lor asupra răspunsului la adrenalină şi noradrenalină, la câine.*

Se pregăteşte animalul de experienţă pentru înregistrarea presiunii arteriale şi respiraţiei. După înscrierea curbelor normale, se vor injecta următoarele substanţe aşteptându-se de fiecare dată revenirea la normal:

- adrenalină	10 μg/kgc i.v.
- noradrenalină	10 μg/kgc i.v.
- isoprenalină	0,2 μg/kgc i.v.
- tolazolină	2 mg/kgc i.v.
- adrenalină	10 μg/kgc i.v.
- noradrenalină	10 μg/kgc i.v.
- propranolol	100 μg/kgc i.v.
- adrenalină	10 μg/kgc i.v.
- isoprenalină	10 μg/kgc i.v.

Se obţin răspunsurile martor la adrenalină, noradrenalină şi isoprenalină, cu caracteristicile cunoscute. După tolazolină (blocant alfa) se observă modificări slabe atât la nivelul presiunii arteriale cât şi respiraţiei, cu apariţia unui mic croşet hipotensiv de scurtă durată, iar la respiraţie, după o scurtă apnee, câteva respiraţii mai ample. La repetarea simpatomimeticelor în aceleaşi

Scanned with OKEN Scanner

doze ca la martor, s-au obţinut răspunsuri modificate. După adrenalină, curba hipertensivă este mult redusă, cu faza hipotensivă mai accentuată iar respiraţia ceva mai amplă şi mai regulată decât la martor şi fără apnee (după doze mici răspunsul la adrenalină poate fi inversat). Noradrenalina a determinat de asemenea un răspuns presor mult redus, în timp ce răspunsul la isoprenalină nu a fost influenţat de tolazolină.

Propranololul (blocant beta neselectiv), la doza utilizată, a produs o scădere rapidă a presiunii arteriale dar de intensitate redusă. Revenirea spre normal s-a făcut lent. Repetarea adrenalinei, după propranolol, determină un răspuns presor aproximativ egal cu martorul, dar fără hipotensiunea de revenire. La nivelul respiraţiei apar mişcări mai frecvente şi mai superficiale, cu scurte perioade de apnee.

Răspunsurile obţinute după adrenalină, noradrenalină şi isoprenalină, pe fond de tolazolină, arată o reducere netă a efectelor alfa ale simpatomimeticelor (hipertensiunea arterială), în timp ce efectele betă (hipotensiunea de revenire, tahicardia şi bronhodilataţia) nu sunt influenţate. După propranolol, suprimarea hipotensiunii de revenire la adrenalină şi lipsa răspunsului la isoprenalină cât şi modificările respiratorii, demonstrează acţiunea de blocant beta a acestei substanţe (fig.23.a. şi 23.b.).

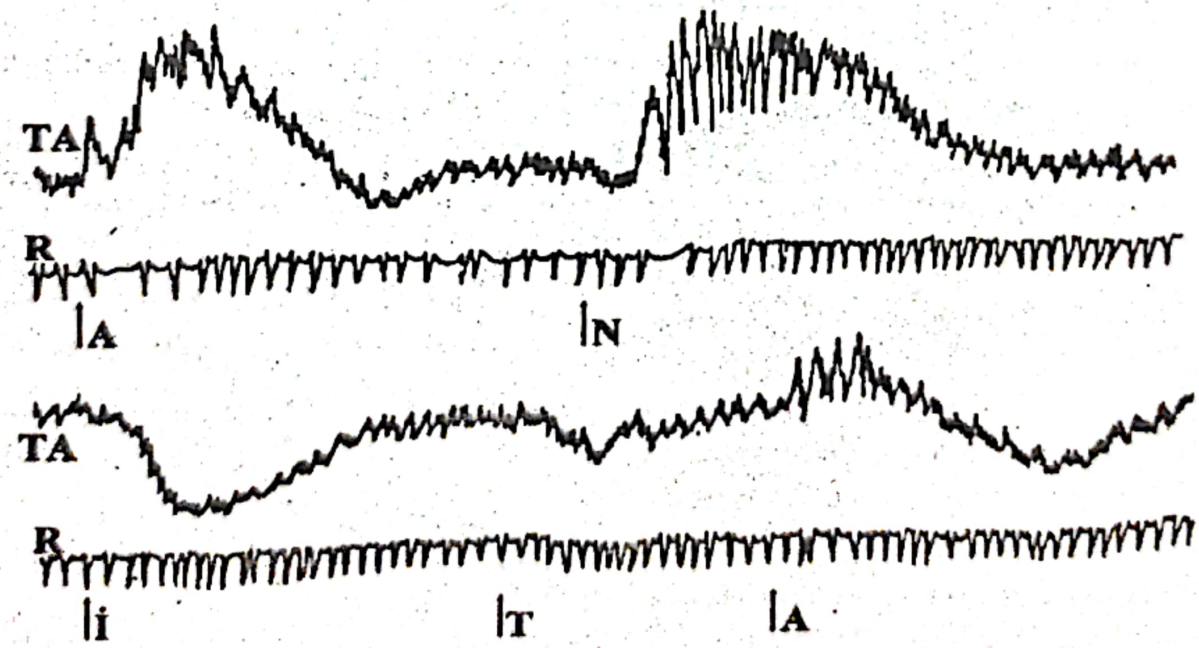


Fig. 23.a.

Scanned with OKEN Scanner

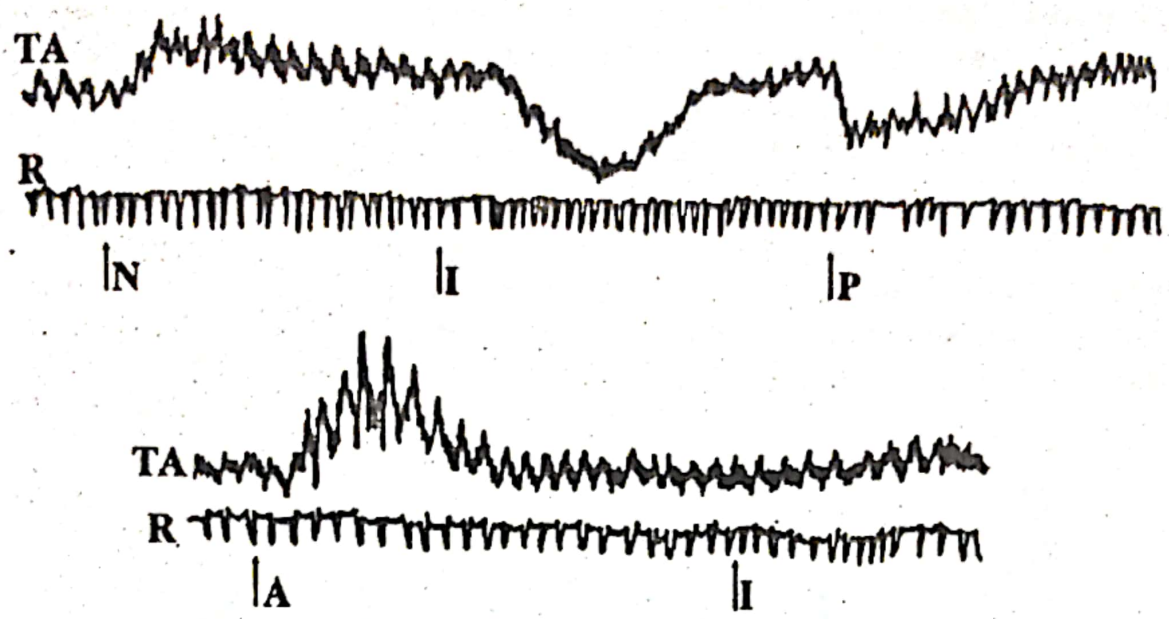


Fig.23.b.

Fig.23.a. şi b.

T.A. = presiunea arterială
R. = respiraţia
A = adrenalina
N = noradrenalina
I = isoprenalina
P = propranolol
T = tolazolin

Fenomenele descrise mai sus explică şi utilizarea blocantelor adrenergice: blocantele alfa sunt indicate în hipertensiune, boli vasculare periferice, insuficienţă cardiacă iar blocantele beta în toate situaţiile unde se impune o reducere a tahicardiei, în hipertensiunea arterială, în unele aritmii.

Exp.2. *Demonstrarea acţiunii neurosimpatoliticelor.*

Se pregăteşte animalul (pisica) ca la exp.7., cap. "Ganglionare" şi apoi se înregistrează linia de zero a membranei nictitante. Se excită nervul simpatic cervical, pre- şi postganglionar cu un curent electric, obţinându-se contracţia membranei nictitante. Se repetă excitaţia de două ori pentru fiecare porţiune de nerv. După revenirea membranei nictitante la linia de zero, se va injecta

Scanned with OKEN Scanner

adrenalină 5 μg/kgc i.v. după care se va observa de asemenea contracţia membranei nictitante. Se repetă şi martorul de adrenalină. Se injectează apoi guanetidină 10 mg/kgc i.v. şi după câteva minute se repetă excitaţiile nervului simpatic şi injectarea de adrenalină. După guanetidină, atât excitarea pre cât şi postganglionară rămâne fără răspuns din partea membranei nictitante, în timp ce adrenalina determină un răspuns ceva mai accentuat. Această experienţă arată că substanţa nu acţionează asupra receptorilor simpatici ci asupra terminaţiilor simpatice, pe de o parte golind treptet noradrenalina din depozite, iar pe de alta împiedicând recaptarea sa.

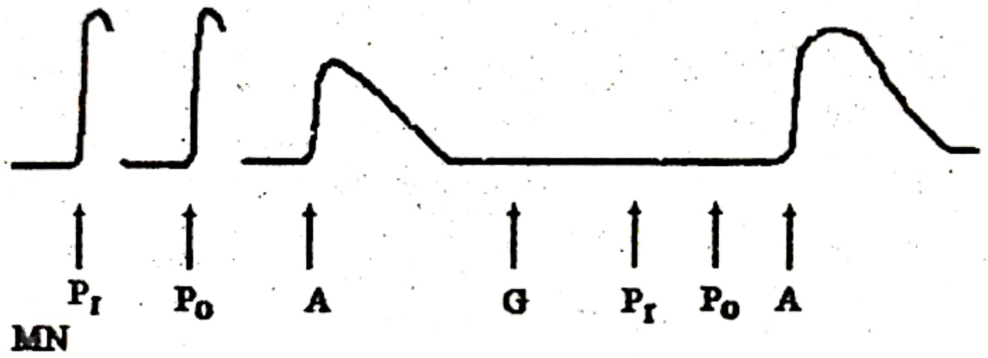


Fig.24. MN = membrana nictitantă
Pr = excitarea simpaticului preganglionar
Po = excitarea simpaticului postganglionar
A = adrenalină 5 μg/kgc i.v.
G = guanetidină 10 mg/kgc i.v.

Plecându-se de la cunoştinţele recente de receptorologie vor fi discutate efectele observate şi se va face legătura cu aplicaţiile din farmacoterapie.

II.HISTAMINA ŞI ANTIHISTAMINICELE

Prezentă atât la regnul animal cât şi la regnul vegetal, histamina, care din punct de vedere chimic este o betaimidazoletilamină, exercită acţiuni fiziologice dar şi patologice. Astfel histamina este implicată în secreţia acidului

Scanned with OKEN Scanner

clorhidric în glandele gastrice (prin intermediul receptorilor H_2), în vasodilatație (H_1 și H_2), bronhoconstricție (H_1), creșterea peristaltismului, creșterea permeabilității capilare, stări alergice, șoc anafilactic (H_1).

Antagoniștii competitivi ai histaminei sunt substanțe de sinteză care fac parte din variate grupe chimice dar care, după mecanismul de acțiune, pot fi clasificați în antihistaminice anti-H_1 (exemplu prometazina, ciclizin, feniramin, clorpiramina, difenhidramina etc.) și antihistaminice anti-H_2 (exemplu metiamida, cimetidina etc).

Recent au fost descoperiți și receptori H_3 (vezi *Elemente de farmacologie fundamentală*).

Exp.1. ***Protecția prin prometazină a cobaiului expus la aerosoli cu histamină.***

Experiența se execută pe cobai cu ajutorul unei instalații de aerosolizare a histaminei - soluție 1% (fig.25.).

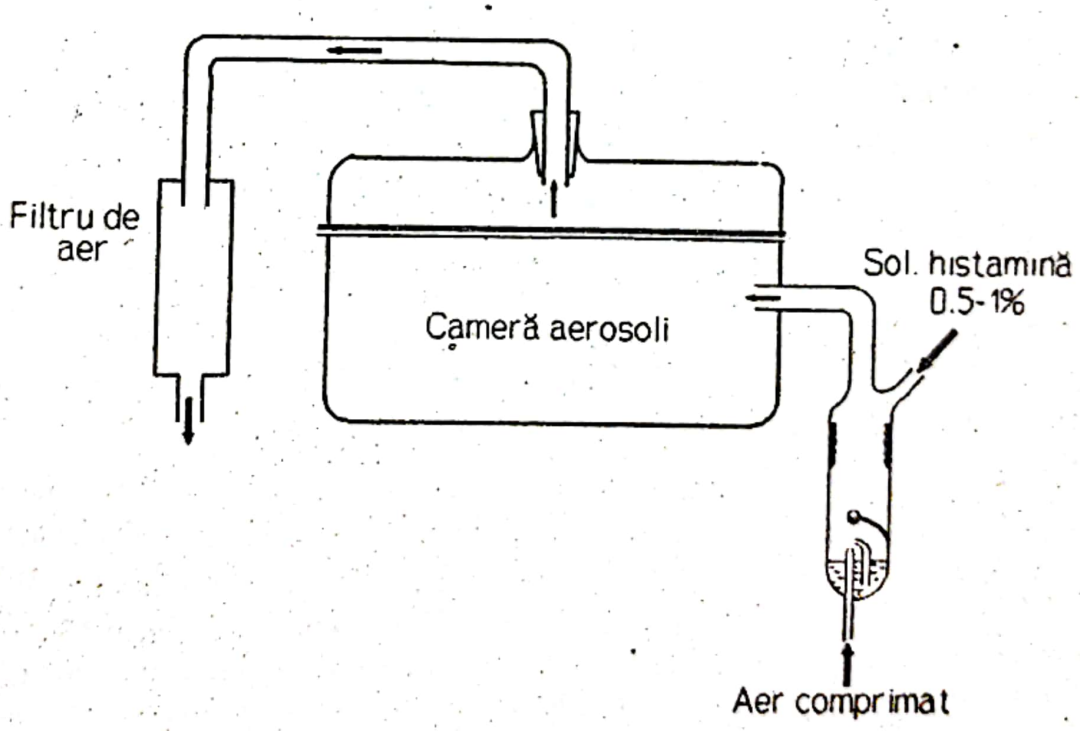


Fig.25. Instalația de aerosolizare.

Scanned with OKEN Scanner

Se fac testări preliminare la 2-3 cobai pentru a determina timpul în care animalul expus la aerosoli de histamină face bronhospasm urmate de fenomene de asfixie (în medie 1-3 minute). Imediat ce animalul dă semne de asfixie este scos din dispozitiv. La unul sau două animale se injectează i.p. 5 mg/kgc prometazină şi după 20-30 minute se repetă testarea la toate animalele. Se observă că animalul neprotejat cu substanţă antihistaminică face bronhospasm urmat de asfixie şi moarte, pe când animalele injectate nu prezintă nici un fenomen anormal, acţiunea protectoare întinzându-se pe un interval de timp de câteva ore.

Exp.2. *Acţiunea histaminei şi antihistaminicelor asupra aparatului cardiovascular şi respirator la câine.*

După narcotizarea animalului se procedează la înscrierea tensiunii arteriale şi respiraţiei prin tehnica descrisă la medicaţia sistemului nervos vegetativ. Printr-o canulă introdusă în venă se injectează succesiv (la 2-3 minute de la ştergerea răspunsului substanţei injectate anterior), următoarele substanţe:

- histamină	5 μg/kgc
- histamină	50 μg/kgc
- cloropiramină (Nilfan)	3 mg/kgc
- histamină	5 μg/kgc
- histamină	50 μg/kgc

La nivelul tensiunii arteriale se observă o hipotensiune de amplitudine mică şi de scurtă durată la doza de 5 μg şi o scădere accentuată şi de durată la doza mare de histamină. La nivel respirator se constată după injectare, apnee urmată de tahipnee.

Injectarea antihistaminicului determină un slab efect hipotensiv şi respirator (fig.26) dar, după instalarea efectului acestei substanţe, efectele dozei mici de histamină nu mai apar iar efectele dozei mari sunt inhibate parţial. Explicaţia inhibării parţiale este dată de faptul că pe vase există ambele tipuri de receptori (H_1, H_2) care au aceeaşi acţiune vasodilatatoare. Cu ajutorul cloropiraminei nu am inhibat decât receptorii de tip H_1, deci la readministrarea de histamină se observă efectul hipotensiv al acţiunii histaminei pe receptorii H_2, care nu sunt inhibaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea histaminei şi a substanţelor antihistaminice pe ileon terminal de cobai

(v. cap. "Spastice şi spasmolitice")

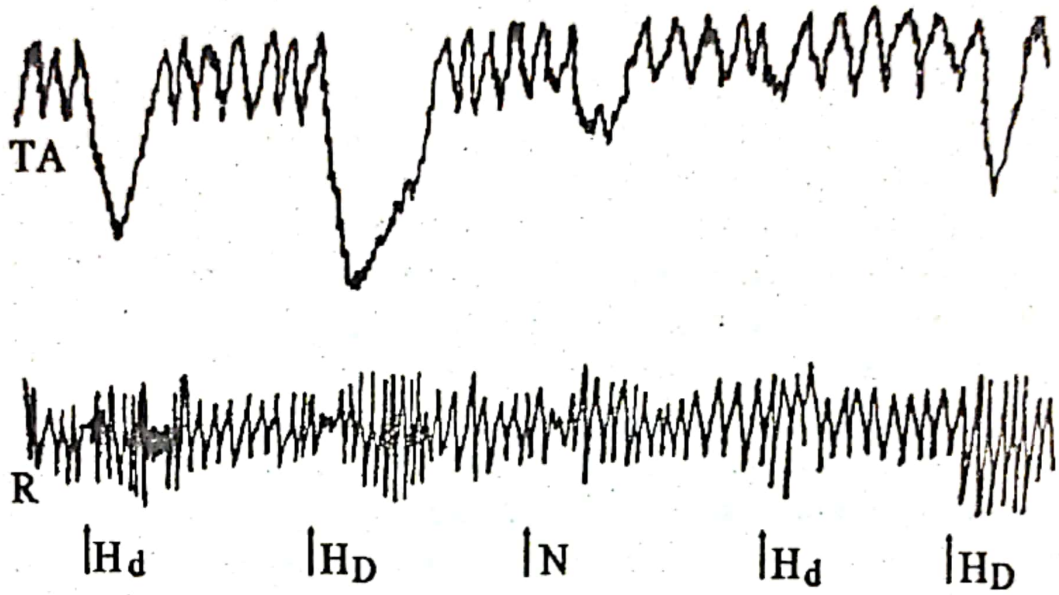


Fig.26 Hd = histamină 5 μg/kgc
HD = histamină 50 μg/kgc
N = nilfan 3 mg/kgc

Acţiunea protectoare a antihistaminicelor H_1 faţă de şocul histaminic

La un cobai se injectează prometazină în doză de 20 mg/kgc s.c. Animalul, după o scurtă perioadă dă semne de somnolenţă. La 30 de minute de la injectarea prometazinei, se injectează atât acest animal cât şi un al doilea (de greutate apropiată), cu histamină 0,03 g/kgc s.c., doză corespunzătoare la trei doze letale. Cobaiul care nu a fost protejat , prezintă după câteva minute fenomene asfixice, convulsii şi moarte, în timp ce cobaiul la care s-a administrat prometazină nu prezintă semne deosebite, rămânând somnolent, ceea ce demonstrează eficacitatea substanţelor antihistaminice fată de şocul histaminic. Somnolenţa observată la cobaiul protejat se datorează efectelor inhibitoare asupra SNC, efecte secundare ce apar la derivaţii antihistaminici fenotiazinici şi aminoalkilici.

Scanned with OKEN Scanner

III. MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA APARATULUI CARDIOVASCULAR

A. Tonice cardiace

În această grupă sunt cuprinse substanţele care restabilesc forţa de contracţie a miocardului, ca urmare a influenţei exercitate asupra potenţialului metabolic şi asupra funcţiilor cardiace; ca o consecinţă a acţiunilor acestor substanţe se observă şi o ameliorare a dinamicii circulatorii.

Acţiunile asupra fibrei miocardice constau în:

- creşterea forţei de contracţie (efect inotrop pozitiv);
- creşterea excitabilităţii (efect batmotrop pozitiv);
- creşterea tonusului (efect tonotrop pozitiv), fenomen evidenţiat mai ales la nivel ventricular.

La nivelul sistemului de conducere substanţele din această grupă determină scăderea conducerii atrio-ventriculare, prin efect direct asupra fasciculului Hiss (efect dromotrop negativ), precum şi scăderea frecvenţei cardiace (efect cronotrop negativ).

Exp.1 *Acţiunea cardiotonicelor pe cordul de câine "in situ".*

Se înscrie tensiunea arterială la un câine prin metoda sângerândă descrisă anterior; se fixează electrozii electrocardioscopului la membrele animalului; se perfuzează în vena safenă soluţie de strofantină 0,25 x 10^{-3} cu un debit de 0,5 litri/minut (10 pic./min.); se urmăresc modificările tensiunii arteriale şi cele ale activităţii cardiace.

Este necesar a se preciza faptul că pe un cord normal cu condiţii funcţionale satisfăcătoare, administrarea cardiotonicelor în doze mici nu determină modificări evidente, acestea apărând doar pe corduri insuficiente. Totuşi, supradozarea cardiotonicelor determină efecte cardiotonice şi la animalul normal şi acestea sunt puse în evidenţă în acest experiment.

Astfel, într-o primă etapă, dacă există un grad de insuficienţă cardiacă, datorită efectului narcoticelor şi intervenţiei chirurgicale, este posibil a se determina o creştere a forţei de contracţie care va îmbunătăţi debitul cardiac, fapt reflectat periferic printr-o uşoară creştere a TA (mai ales când preexistă o hipotensiune). Creşterea cantităţii de strofantină perfuzată determină

Scanned with OKEN Scanner

modificări succesive ale activităţii cardiace cum sunt bradicardia, tulburări de ritm (extrasistole, ritm bigeminat) şi ulterior bloc atrio-ventricular cu o diminuare a debitului cardiac şi o tendinţă de scădere a tensiunii arteriale. Pe electrocardioscop se va putea urmări la început denivelarea segmentului ST şi scăderea voltajului undei T până la zero, uneori chiar inversarea acesteia. În timpul bradicardiei se va putea observa o lărgire a intervalului P-R, expresie a efectuiui dromotrop negativ şi o scurtare a intervalului Q-T, ca o expresie a creşterii forţei de contracţie. Deasemenea, se vor observa extrasistolele, apariţia blocului A-V şi în final dispariţia complexului QRS ca urmare a fibrilaţiei ventriculare, consecinţa cea mai gravă a supradozării strofantinei (fig.27).

Exp.2 *Acţiunea strofantinei şi digitalinei asupra cordului de broască "in situ"*

Se spinalizează o broască şi se fixează pe planşetă în decubitus dorsal. Se îndepărtează plastronul costal; se secţionează pericardul şi frâul cordului; se prinde de vârful cordului clema pentru cord; aceasta printr-un fir reglabil se pune în legătură cu peniţa înscriitoare; se face legătura peniţei cu kimograful şi se înscriu contracţiile normale.

Se picură apoi câteva picături de strofantină pe cord şi se observă rapid creşterea amplitudinii contracţiilor cardiace; acţiunea este de scurtă durată şi în cazul în care se continuă administrarea de strofantină apar fenomene toxice care se traduc prin micşorarea amplitudinilor contracţiilor şi apariţia pulsului alternant caracterizat printr-o bătaie mare şi una mică repetate periodic (caracteristic intoxicaţiei cu strofantină numai la broască).

Se face spălarea cordului cu ser fiziologic şi în continuare se administrează câteva picături din soluţia de digitală; după un interval de 1-3 minute de la contactul substanţei cu miocardul se observă aceleaşi modificări ca şi la strofantină, efectul bradicardizant fiind mai evident; supradozarea determină bigeminism şi trigeminism cu bradicardie pronunţată şi oprirea cordului în sistolă.

Exp.3 *Acţiunea calciului şi potasiului asupra efectelor digitalice.*

Se face un preparat de cord izolat după metoda Straub; la o broască spinalizată se evidenţiază cordul, se trece câte un fir de aţă pe sub fiecare arc

Scanned with OKEN Scanner

aortic şi unul pe sub sinusul venos; se secţionează frâul cordului; se leagă una din ramurile aortei; se răstoarnă cordul; se face cât mai jos o butonieră în sinusul venos în care se introduce o canulă de sticlă plină cu soluţie Ringer şi se fixează legând strâns sinusul pe canulă; se secţionează ambele ramuri ale aortei, sinusul şi restul ţesuturilor, detaşându-se cordul, care se fixează prin intermediul canulei la un aparat de perfuzie; cu o clemă pentru cord se fixează cordul la kimograf, se declanşează perfuzia cu soluţie Ringer (care vine printr-un tub de cauciuc de la un vas aşezat pe un plan superior); tubul de cauciuc prezintă o clemă cu care se poate regla lumenul şi picăturile perfuzate.

După înscrierea contracţiilor cardiace normale se perfuzează cu o soluţie de digitalină 1×10^{-3} până apare o uşoară creştere a amplitudinii contracţiilor cardiace; se spală apoi cu soluţie Ringer. Se adaugă în lichidul de perfuzie 5 pic. de clorură de calciu 1% care nu modifică activitatea cardiacă; se perfuzează o soluţie de digitalină până la apariţia tulburărilor de ritm. Se observă faptul că aceste tulburări apar mai repede şi sunt mai intense în prezenţa ionilor de calciu care sensibilizează cordul la acţiunea digitalei, mărindu-i excitabilitatea.

Dacă în momentul apariţiei aritmiei se intervine cu câteva picături din soluţia de clorură de potasiu 1×10^{-3}, se observă dispariţia aritmiei, fapt care justifică folosirea în clinică a acestei substanţe pentru corectarea aritmiilor provocate de supradozajul digitalic.

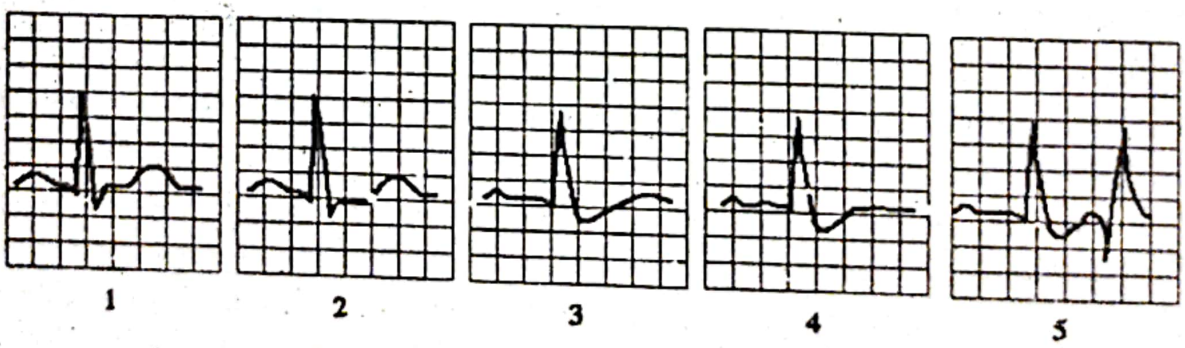


Fig.27. 1 = electrocardiograma normală
2,3,4,5 = modificări datorate supradozării tonicardiacelor (explicaţia în text).

Scanned with OKEN Scanner

B. Antiaritmice

Din acest grup fac parte substanţe care au proprietatea de a deprima funcţiile cordului şi în mod predominant excitabilitatea; ele se întrebuinţează pentru a suprima fenomenele de hiperexcitabilitate manifestate prin tahicardie, extrasistole, fibrilaţie, flutter. Se mai întrebuinţează în scop profilactic în chirurgia cardiacă.

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii câtorva substanţe antiaritmice.*

a) la broască

Se izolează un cord de broască după tehnica Straub şi se înscriu pe kimograf contracţiile normale; se excită cordul direct cu un curent electric de 5 volţi timp de 10-15 secunde până se declanşează o tahiaritmie manifestată prin contracţii neregulate de frecvenţă mare.

Sub influenţa chinidinei sau procainamidei introduse succesiv în lichidul de perfuzie, contracţiile se răresc şi devin regulate.

Reexcitarea cordului în aceste condiţii nu mai determină tahiaritmia deoarece substanţele antiaritmice au scăzut excitabilitatea miocardului.

b) la şobolan

La un şobolan în greutate de 200-250 g, anesteziat cu fenobarbital (80 mg/kgc), se cateterizează una dintre venele jugulare. Animalul este fixat pe suport şi i se conectează electrozii de la electrocardioscop. Se administrează 0,1 mg strofantină şi se observă modificările de ritm caracteristice supradozării substanţei (v.fig.27). După observarea modificărilor de ritm se administrează pe cateter 1,5 ml din soluţia de xilină 3%. Se constată dispariţia treptată a tulburărilor de ritm şi revenirea în limite normale a complexelor QRS a segmentului S-T şi a undei T.

C. Medicamente cu acţiune vasodilatatoare

Aceste medicamente pot acţiona la următoarele nivele:

- direct asupra peretelui vascular (ex. nitriţi, xantine, nitroprusiat, diazoxid, hidralazina);
- La nivelul receptorilor: alfa-blocante (fentolamina), beta-blocante

Scanned with OKEN Scanner

(propranolol), colinomimetice (acetilcolina, pilocarpina);
- La nivelul neuronilor adrenergici (guanetidina, metildopa, reserpina);
- La nivel ganglionar (pempidina, mecamilamina, hexametoniu);
- La nivelul sistemului nervos central (reserpina, clonidina, metildopa).

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii unor medicamente vasodilatatoare asupra tensiunii arteriale la câine.*

Se pregăteşte animalul pentru înregistrarea tensiunii arteriale conform tehnicii descrise anterior. se face o înscriere de fond, apoi se injectează în vena safenă substanţele vasodilatatoare. Fiecare substanţă se injectează după ce au dispărut efectele substanţei precedente. Se injectează următoarele substanţe:

- nitroglicerină 1%	1 mg/kgc
- nitrit de sodiu 1%	5-10 mg/kgc
- papaverină 5×10^{-3}	2- 5 mg/kgc
- reserpină 1×10^{-3}	5-10 μg/kgc
- diazoxid 1%	1-10 mg/kgc

Se observă următoarele modificări:

- nitroglicerina dă o scădere treptată a tensiunii arteriale cu durată scurtă şi de amplitudine moderată. Întrebuinţarea sa este limitată la terapia crizei de angină pectorală;

- nitritul de sodiu determină o scădere tensională mai mică decât cea observată la nitroglicerină, dar de mai lungă durată;

- papaverina determină o cădere bruscă a tensiunii arteriale, de amplitudine mare şi cu durată mai mare decât a nitroglicerinei, dar mai mică decât cea a nitritului de sodiu;

- reserpina determină un efect hipotensiv care se instalează după o perioadă de latenţă, este moderat ca intensitate dar are durată mult mai mare decât substanţele precedente. Acest efect face utilă substanţa în terapia hipertensiunii arteriale;

- diazoxidul produce o scădere bruscă a tensiunii arteriale care are o durată mai mare decât a nitritului şi mai mică decât a reserpinei în doze echivalente. Substanţa acţionează prin reducerea rezistenţei periferice şi este utilizată pentru controlul hipertensiunilor severe.

Scanned with OKEN Scanner

Toate modificările descrise mai sus sunt reprezentate în graficul din fig.28.

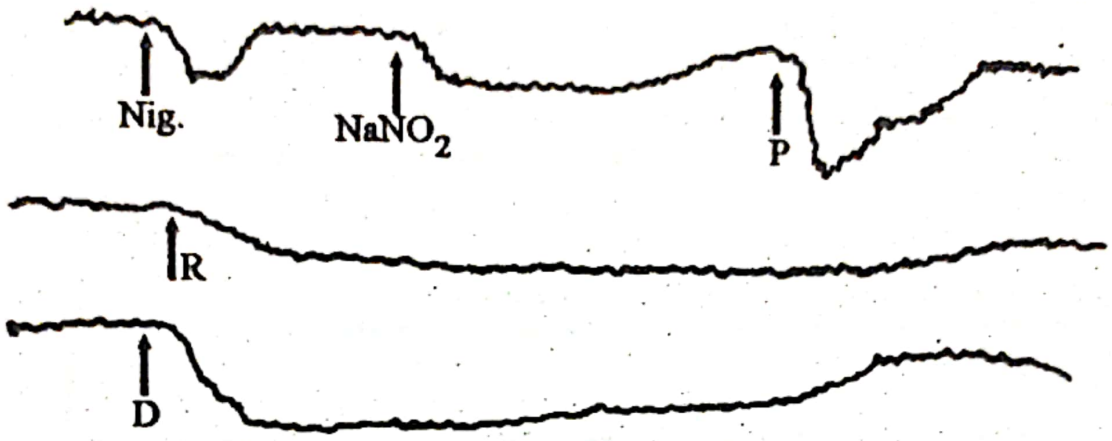


Fig.28. Nig = nitroglicerină; P = papaverină; R = reserpină; D = diazoxid.

Notă: se vor discuta mecanismele de acţiune şi aplicaţiile clinice.

IV. MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA SÂNGELUI

Substanţele care intervin în procesul de coagulare a sângelui se împart în:

- substanţe care accelerează acest proces intervenind în diferite etape ale sale - *substanţe coagulante*;
- substanţe care prin inhibarea unor etape ale coagulării sau prin alte mecanisme se opun acestui proces - *substanţe anticoagulante*.

Exp.1. *Modificarea timpului de coagulare prin diferite substanţe.*

Pe lame de microscop, bine degresate, se pune câte o picătură din soluţiile de oxalat de sodiu (1,3%), citrat de sodiu (3,8%), heparină (10 U.I.% în ser fiziologic), clorură de calciu (0,27%), antipirină (20%), trombină (10 U.I%) şi ser fiziologic. Se recoltează apoi sânge de la un şobolan sau iepure şi imediat se pune câte o picătură peste soluţiile menţionate. Se plasează apoi lamele în cutii Petri tapisate cu hârtie de filtru umezită. Se cronometrează

Scanned with OKEN Scanner

timpul din momentul recoltării sângelui până la coagularea amestecului de pe lame (momentul când la înclinarea lamei picătura nu se mai deformează). Rezultatele se notează într-un tabel pentru a fi comparate şi discutate (vezi tabelul III).

După compararea rezultatelor din această experienţă, se va observa că timpul de coagulare este prelungit de către oxalatul de sodiu, citratul de sodiu şi heparină şi este scurtat de clorura de calciu, antipirină şi trombină.

Tabel III

Modificarea timpului de coagulare prin diferite substanţe "in vitro"

Soluţia adăugată sângelui	Timpul de coagulare	Modificarea procentuală faţă de ser fiziologic
Ser fiziologic		
Citrat de sodiu 3,8%		
Oxalat de sodiu 1,34%		
Heparina 10U.I%		
Clorura de calciu 0.27%		
Antipirina 20%		
Trombina		

Exp.2. ***Acţiunea oxalatului de sodiu "in vivo"***

Unui şobolan i se injectează i.p. 1 ml din soluţia de oxalat de sodiu 1%. După un scurt interval se observă apariţia de fenomene convulsive, urmate la scurt timp de moartea animalului. Această experienţă demonstrează de ce oxalatul (ca şi alte substanţe ce fixează ionii de calciu) nu se întrebuinţează ca anticoagulante "in vivo" deoarece fixează calciul ionizabil determinând grave modificări ale excitabilităţii neuromusculare.

Exp.3. ***Influenţa heparinei asupra timpului de sângerare la şobolan.***

Unui şobolan i se administrează i.p. 0,2 ml din soluţia de heparină 5000 u/ml. După o jumătate de oră se secţionează cu o lamă coada animalului la

Scanned with OKEN Scanner

1 cm distanţă de vârf şi se plasează într-un vas cu apă la temperatura de 37°C. Concomitent se procedează la fel cu un şobolan martor. Se cronometrează la fiecare timpul de sângerare, constatându-se o prelungire semnificativă a acestuia la primul şobolan, ca urmare a acţiunii anticoagulante a heparinei.

Datorită proprietăţilor lor, substanţele anticoagulante se utilizează "in vivo" pentru a împiedica formarea trombusurilor şi a îndepărta pericolul emboliilor, în timp ce substanţele coagulante se folosesc pentru oprirea hemoragiilor locale sau generale.

V. DIURETICE

Substanţele cu ajutorul cărora se realizează îndepărtarea pe cale urinară a sodiului şi/sau a apei se numesc diuretice.

La nivel renal, diureticele acţionează fie prin creşterea filtrării glomerulare, fie prin inhibiţia reabsorbţiei tubulare a sodiului. Diureticele se pot grupa în următoarele categorii:

- diuretice inhibitoare ale reabsorbţiei de sodiu (mercuriale, tiazidice, ftalimidinice, acid etacrinic, furosemida, xantice);
- diuretice inhibitoare ale schimbului de ioni de hidrogen (sulfamide diuretice);
- diretice care reţin potasiul sau nu-i afectează eliminarea (antagonişti de aldosteron, derivaţi pteridinici, inhibitori de ADH);
- diuretice care măresc cantitatea filtrată de Na^+ şi/sau Cl^- (diuretice osmotice, acidifiante, diuretice "fiziologice").

Exp.1. *Acţiunea diuretică a hidroclorotiazidei la şobolan.*

Se utilizează şobolani care nu au primit hrană cu 24 de ore înaintea experimentării. Se dă pe cale orală, la 3 şobolani, câte 5 ml ser fiziologic la fiecare 100 g greutate corporală. Alţi 3 şobolani primesc ser fiziologic în aceeaşi cantitate dar li se administrează p.o. hidroclorotiazidă în doză de 1 mg/kg. Animalele se introduc în dispozitive de recoltare a urinii (fig.29).

Se urmăreşte diureza la toate animalele timp de 3-4 ore şi se compară volumul mediu al urinii eliminate la lotul tratat cu hidroclorotiazidă şi la lotul martor. Se constată o creştere semnificativă a diurezei la lotul tratat.

Scanned with OKEN Scanner

Făcând analiza urinii prin fotometrie cu flacără se poate evidenţia şi o eliminare crescută de ioni de sodiu şi potasiu.

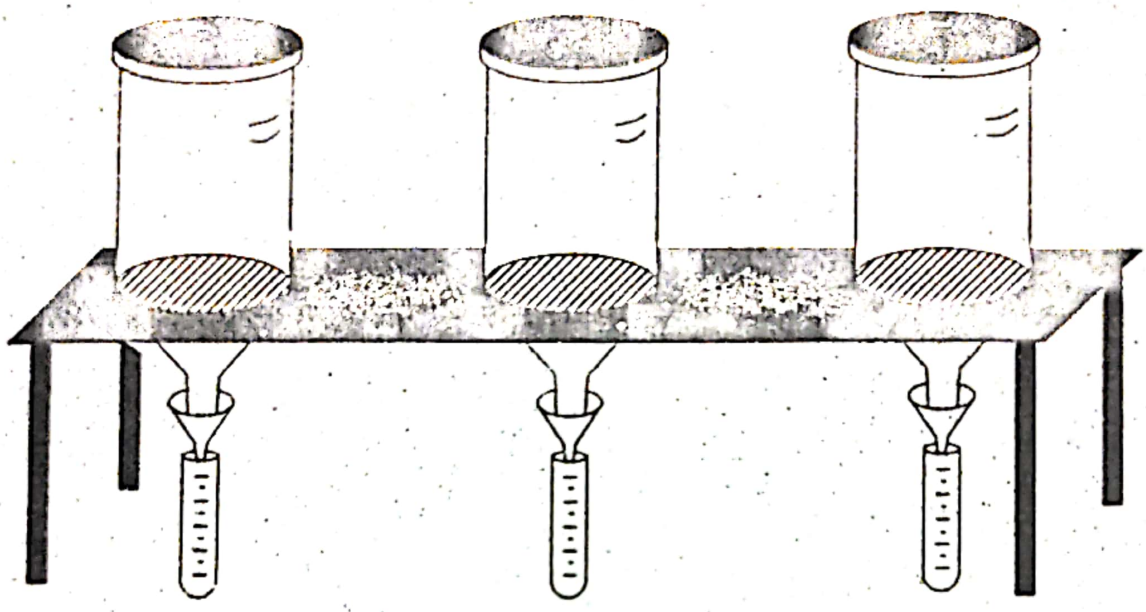


Fig.29. Dispozitiv de contenţie şi recoltare a urinei la şobolani

VI. MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA ACTIVITĂŢII MOTORII INTESTINALE (SPASTICE ŞI SPASMOLITICE)

Activitatea motorie intestinală poate fi stimulată sau inhibată de variate grupe de medicamente, care îşi exercită acţiunea fie direct, fie prin intermediul unor mecanisme de reglare neuroumorală. Din punct de vedere practic, unele din aceste substanţe sunt utilizate în clinică pentru efectul lor de stimulare a motilităţii (spastice) sau de inhibare a tonusului şi/sau peristalticii (antispastice).

Exp.1. *Acţiunea unor substanţe active asupra ileonului izolat.*

Un fragment de ileon de iepure sau de cobai, de circa 2-3 cm, prelevat imediat după sacrificarea animalului se ligaturează la ambele capete cu fire de

Scanned with OKEN Scanner

ață. Ața se trece de așa manieră încât să nu jeneze circulația lichidului în interiorul fragmentului de intestin. Unul din fire servește la fixarea de cârligul din partea inferioară a băii de organ iar la celălalt se leagă de o peniță înscriitoare ce va înscrie pe kimograf contracțiile fragmentului de intestin. Substanțele ce se vor experimenta se vor calcula în funcție de volumul băii, astfel încât să se obțină pe ml, concentrațiile dorite. Soluția ce conține substanța de cercetat se adaugă cu ajutorul unei pipete în partea superioară a băii care conține organul protejat complet în soluție Tyrode.

Se lasă un timp pentru a se obține efectul și după 2-3 minute după terminarea efectului, se poate experimenta următoarea substanță. Uneori, după obținerea efectului se procedează la spălarea substanței prin înlocuirea de 2-3 ori consecutiv a soluției Tyrode din baia de organ. După spălare se lasă 3-5 minute ca organul să-și revină și se experimentează o altă substanță.

În continuare vom prezenta câteva serii de experimente ce se pot executa pe fragmente de organ izolat.

a) **Substanțe ce acționează prin intermediul SNV**

Se pun în baie în următoarea ordine:

- adrenalină 10-20g/100ml soluție Tyrode; se produce relaxarea musculaturii cu dispariția peristaltismului;
- propranolol 50 μg/100 ml soluție Tyrode; acest beta blocant se lasă în baie 10-15 minute după care se revine (fără spălare) cu :
- adrenalină 10-20 μg/100 ml soluție Tyrode și se observă că relaxarea nu se mai produce, fapt care demonstrează că la nivel intestinal acțiunea relaxantă a adrenalinei se exercită prin intermediul receptorilor beta-adrenergici;
- spălare;
- acetilcolină 5-10 μg/100 ml soluție Tyrode; substanța determină o creștere bruscă a amplitudinii contracțiilor și o accentuare a peristalticii de scurtă durată;
- spălare;
- pilocarpina 1-2 mg/100 ml soluție Tyrode; determină o contracție asemănătoare cu acetilcolina dar de durată mai mare, deoarece substanța nu este atât de ușor inactivată ca acetilcolina. Efectele ambelor substanțe se datoresc stimulării receptorilor muscarinici de la acest nivel. Pentru a demonstra acest fapt, se adaugă fără spălare în

Scanned with OKEN Scanner

baie:

- **atropina** 20-50 μg/100 ml soluţie Tyrode şi se observă cum tonusul crescut, obţinut sub influenţa pilocarpinei, este îndepărtat, muşchiul relaxându-se şi peristaltica dispărând aproape complet. Încercarea de a obţine din nou contracţia cu aceleaşi doze de acetilcolină sau pilocarpină este fără efect, deoarece s-a produs cu atropină blocarea competitivă a receptorilor muscarinici. Pentru a demonstra că muşchiul este capabil de contracţie, se acţionează direct asupra fibrei (şi nu prin intermediul receptorilor muscarinici), prin adăugare de:
- **clorură de bariu** 10 mg/100 ml soluţie Tyrode. Fără a avea acţiune prin intermediul SNV, ionul de bariu determină o contracţie semnificativă a musculaturii ileonului nefiind influenţat de blocarea receptorilor (fig.30).

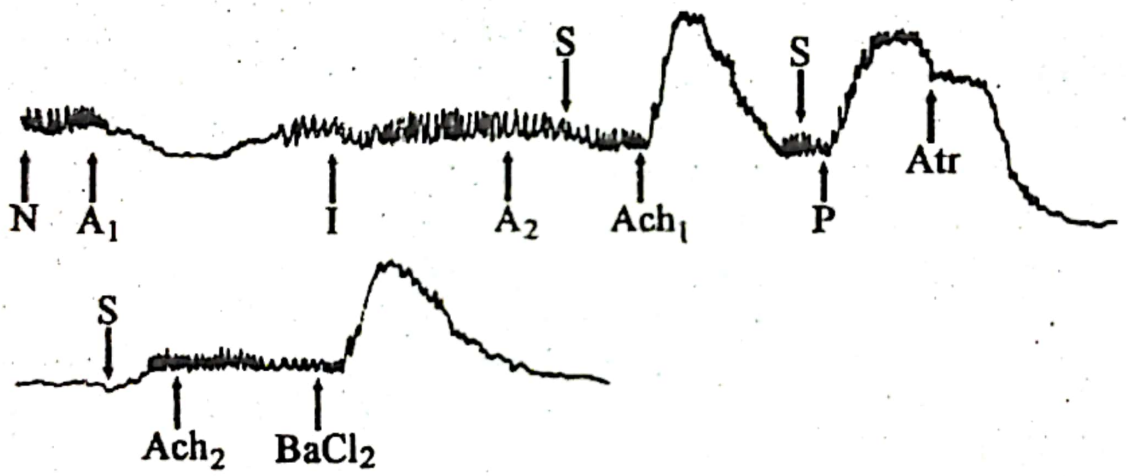


Fig.30.

N	=	contracţii normale ale ileonului
A	=	adrenalina
Ach	=	acetilcolina
P	=	pilocarpina
Atr	=	atropina
S	=	spălare

Pe un alt fragment de intestin se poate demonstra acţiunea:

- **nicotinei** 10 μg/100 ml soluţie Tyrode; substanţa determină, în doza dată, excitarea ganglionilor parasimpatici cu o creştere marcată a tonusului şi peristaltismului; adăugarea în baie după spălare de:
- **hexametoniu** 50 μg/100 ml soluţie Tyrode determină o cădere evidentă a tonusului însoţită de diminuarea peristaltismului intestinal ca urmare a blocării

Scanned with OKEN Scanner

receptorilor ganglionari şi împiedicării transmisiei sinaptice (fig.31.).

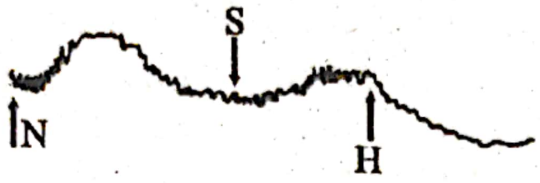


Fig.31.
N = nicotină
Sp = spălare
H = hexametoniu

b) **Demonstrarea acţiunii substanţelor ce acţionează prin intermediul altor receptori**

Pe un fragment de intestin se experimentează următoarele substanţe active:

- **histamina** 10 mg/100 ml soluţie Tyrode; se obţine amplificarea tonusului şi peristaltismului;
- spălare;

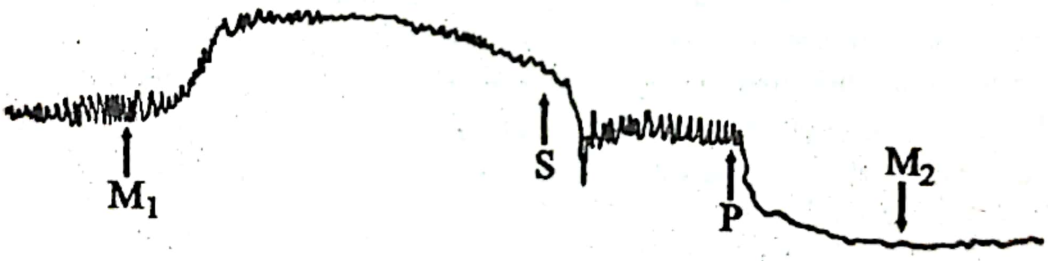


Fig.32.
M = morfină
P = papaverină
Sp = spălare

- **prometazină** 0,3 mg/100 ml soluţie Tyrode; se păstrează substanţa în baie timp de 10-15 minute. Se revine apoi cu :
- **histamină** 10 mg/100 ml soluţie Tyrode; nu se mai obţine efectul iniţial datorită blocării receptorilor tip H_1 de către prometazină;
- spălare;
- **morfină** 1 mg/100 ml soluţie Tyrode; morfina, derivat fenantrenic al opiului, introdusă în baie, determină o creştere a tonusului şi peristaltismului

Scanned with OKEN Scanner

cu durată lungă de acţiune ca urmare a stimulării receptorilor specifici. Celălalt derivat de opiu, cu structură benzilizochinolinică şi anume:

- **papaverina** 1 mg/100 ml soluţie Tyrode, acţionează spasmolitic abolind tonusul şi peristaltismul, acţiune ce nu se exercita prin intermediul receptorilor ci, se pare, prin inhibarea fosfodiesterazei, enzimă ce metabolizează cAMP, substanţă ce determină relaxarea musculară. Revenirea cu aceeaşi doză de morfină fără spălare nu mai determină răspuns (fig.32.). În cazul acestor două substanţe active, se exemplifică antagonismul de tip necompetitiv.

Notă: se va discuta mecanismul de acţiune pe baza progreselor receptorologiei şi se va insista asupra aplicaţiilor clinice.

VII. MEDICAMENTE CU ACŢIUNE LA NIVELUL UTERULUI

Dinamica uterină poate fi influenţată fie în sensul stimulării (efect ocitocic) fie în sensul inhibării sale.

Dintre substanţele ocitocice menţionăm ocitocina - hormon al hipofizei posterioare, prostaglandinele, derivaţii de ergot. De asemenea există şi alte substanţe care prin efectele secundare numără şi pe acela al excitării musculaturii uterine (ex. morfina, unele antibiotice, chinina etc.).

Pe de altă parte există şi substanţe care au efect antispastic cunoscut şi care determină şi relaxarea muşchiului uterin, de exemplu: adrenalina, papaverina, atropina ş.a.

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii unor medicamente active asupra dinamicii uterine.*

Se sacrifică animalul prin sângerare şi se recoltează coarnele uterine. Se ia un fragment de corn uterin de 2-3 cm şi se suspendă în baia de organ după tehnica descrisă la medicamente ce influenţează motilitatea intestinală. După înscrierea contracţiilor spontane şi a tonusului normal, se introduce în baie ocitocină (Oxyton) în doze de 10 U.I. la 100 ml soluţie Tyrode. Se constată o creştere a tonusului şi amplitudinii contracţiilor uterine. Se spală apoi preparatul de mai multe ori şi după revenirea contracţiilor spontane se adaugă în baie ergometrină 1 mg/100 ml soluţie. Se produce accelerarea ritmului contracţiilor uterine şi creşterea tonusului musculaturii netede uterine. Dacă se adaugă papaverină (1 mg/100 ml soluţie Tyrode) se observă scăderea

Scanned with OKEN Scanner

accentuată a tonusului şi abolirea contracţiilor spontane (fig.33.).

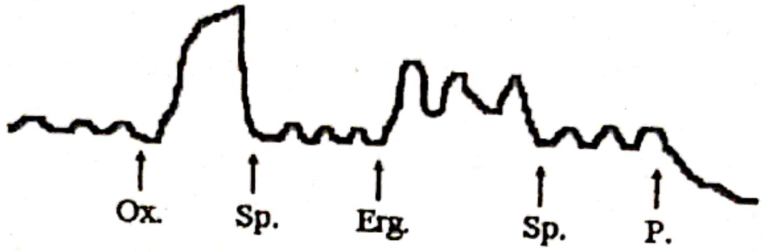


Fig.33. Ox = oxitocină
Sp = spălare
Erg = ergomet
P = papaverină

Contractilitatea uterină mai poate fi stimulată şi cu prostaglandine naturale sau sintetice (vezi *Elemente de farmacologie fundamentală*).

VIII. MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS MOTOR

A. Curarizante

Din acest grup fac parte substanţe care acţionează la nivelul joncţiunii mioneurale unde inhibă transmisia influxului nervos, producând relaxarea sau paralizia musculaturii striate cu păstrarea excitabilităţii directe a muşchilor şi nervilor. În funcţie de modul cum acţionează se deosebesc două categorii de curarizante şi anume:

- **substanţe acetilcolino-competitive** (d-tubocurarina, galamina);
- **substanţe acetilcolino-mimetice** (decametoniu, succinilcolina) care se fixează pe receptorii colinergici producând o depolarizare prelungită.

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii curarizante la animale de experienţă.*

La broască şi şoarece

Se procedează la injectarea substanţelor curarizante (d-tubocurarină 1×10^{-3}, decametoniu 1×10^{-3}) în sacul limfatic dorsal la broscă şi i.p. la şoarece (0,3 ml). După injectare se urmăreşte instalarea paraliziei. La broasca injectată

Scanned with OKEN Scanner

cu d-tubocurainã se observă greutate în mişcări, hipotonie musculară, dificultate şi apoi imposibilitate de redresare din decubit dorsal şi în final paralizie generalizată. Broasca injectată cu decametoniu înainte de a fi paralizată complet, prezintă fibrilaţii musculare. Broaştele nu mor, datorită respiraţiei tegumentare şi îşi revin în aproximativ 30 minute.

La şoarece, d-tubocurarina determină instalarea rapidă a hipotoniei musculare, dificultăţi de respiraţie, cianozarea extremităţilor, căderea în decubit lateral, paralizie şi moarte. Fenomenele au o evoluţie asemănătoare şi la şoarecele injectat cu decametoniu, acesta prezentând în plus fibrilaţii musculare.

B. Miorelaxante centrale

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii miorelaxante a Clorzoxazonului şi Midocalmului.*

Conform tehnicii Julou-Courvoisier, descrise la cap. "Neuroleptice şi tranchilizante", se procedează la testarea unor şoareci.

După aprecierea performanţelor normale, se injectează clorzoxazonă 30 mg/kg (sau se administrează p.o.), şi se observă după instalarea acţiunii că şoarecii nu mai realizează performanţa agăţării pe sârmă cu labele posterioare în timpul normal de 5 secunde. Rezultate asemănătoare se observă şi după administrare în doză de 10 mg/kg i.p., la şoarece, de Midocalm.

Notă: se vor discuta mecanismele de acţiune diferite în cazul celor două substanţe.

IX. MEDICAMENTE CARE INFLUENŢEAZĂ SENSIBILITATEA DUREROASĂ

A. Anestezice locale

În această categorie sunt cuprinse substanţe care în anumite concentraţii, suprimă - în aplicaţii locale - sensibilitatea la durere, alte sensibilităţi fiind mai mult sau mai puţin păstrate. Acţiunea acestor substanţe este reversibilă, funcţia nervoasă restabilindu-se fără lezarea celulelor sau fibrelor nervoase.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.1. *Acţiunea anestezică locală pe cornee (testul Regnier).*

Se tund genele la ambii ochi ai unui iepure pentru a împiedica apariţia unui răspuns fals. Se încearcă reflexul de clipire atingând corneea cu un fragment filiform de vată. Se picură 1-2 picături de soluţie de cocaină 1% în sacul conjunctival la un ochi. Se încearcă reflexul de clipire la fiecare 1-2 minute până când acesta dispare. Se notează timpul dispariţiei. După testări repetate la fiecare 5 minute, se observă persistenţa anesteziei iar dacă se urmăreşte diametrul pupilar, se observă că, în condiţii de iluminare egală, pupila ochiului în care s-a picurat cocaină prezintă şi midriază.

În paralel se urmăreşte la un alt iepure, prin aceeaşi metodă, acţiunea procainei şi se compară rezultatele cu cele obţinute la cocaină. Se observă că efectul anestezic local al cocainei apare mai repede şi durează mai mult decât al procainei. Observându-se acţiunea asupra circulaţiei din vasele conjunctivale se observă că procaina determină vasodilataţie iar cocaina vasoconstricţie.

Exp.2. *Acţiunea anesteziceior locale pe tegumentul de broască.*

Se decapitează o broască, se suspendă cu mandibula de un stativ şi se determină durata reflexului de retragere a labei din soluţia de acid sulfuric 5%. Se spală laba excitată în mod repetat cu apă şi se scufundă pentru 5-10 minute în soluţia de cocaină 5%. Din 5 în 5 minute se testează reflexul de retragere al labei din acid sulfuric observându-se instalarea anesteziei pe porţiunea de tegument asupra căreia a acţionat cocaina.

Experienţa se poate face în paralel şi cu soluţie de procaină pentru a demonstra acţiunea anestezică locală de suprafaţă mai slabă a procainei decât a cocainei.

Exp.4. *Acţiunea generală toxică a cocainei.*

Se injectează în sacul limfatic dorsal al unei broaşte 0,5 ml soluţie de cocaină 5% şi se urmăreşte instalarea acţiunii. Se observă, după câteva minute, apariţia unei stări de agitaţie, intensificarea respiraţiei şi convulsii tonico-clonice.

Acţiunea centrală toxică este un factor care contraindică administrarea parenterală a cocainei limitându-i întrebuinţarea la anestezia superficială a

Scanned with OKEN Scanner

mucoaselor.

Notă: se va discuta mecanismul de acţiune insistându-se asupra deosebirilor dintre cocaină şi substanţele sintetice şi asupra domeniilor de aplicare a unor substanţe din acest grup (anesteziologie, cardiologie etc.)

B. Analgetice-antipiretice-antiinflamatoare

Sunt substanţe care suprimă durerile (provenite în special de la nivelul articulaţiilor, tendoanelor, muşchilor şi mai puţin durerile viscerale), scad temperatura corpului (numai acea crescută în mod patologic nu şi cea normală) şi reduc fenomenele inflamatorii (acţiune antireumatismală).

O clasificare a medicamentelor din această grupă se poate face după structura chimică:

- **derivaţi ai acidului salicilic** (salicilat de sodiu, acid acetilsalicilic, etc.);
- **derivaţi de anilină** (acetaminofen);
- **derivaţi de pirazol** (aminofenazona, noramidopirina, fenilbutazona etc.);
- **derivaţi de indol** (indometacin);
- **derivaţi arilacetici** (ibuprofen, ketoprofen, diclofenac);
- **derivaţi din grupa fenamaţilor** (acidul flufenamic, acidul niflumic etc.).

Exp.1. *Acţiunea analgetică a acidului acetilsalicilic şi a aminofenazonei.*

a) Tehnica mecanoanalgetică a lui Haffner, modificată de Bianchi şi Franceschini. Se provoacă durere prin compresiune la baza cozii, la şoareci, cu ajutorul unei pense mici arteriale, învelită în cauciuc (pentru a nu leza tegumentul). Se consideră că un animal reacţionează normal dacă în cel mult 30 secunde de la aplicarea pensei, muşcă pensa şi încearcă să o îndepărteze cu labele.

Experienţa se efectuează pe trei şoareci. Se testează sensibilitatea fiecărui animal de două ori, la interval de 30 minute şi apoi se administrează la un şoarece acid acetilsalicilic, iar la altul aminofenazonă, câte 100 mg/kgc p.o.; al treilea şoarece serveşte ca martor. Se testează din nou sensibilitatea la fiecare 15 minute după administrarea substanţelor. Lipsa reacţiei timp de 30 secunde arată un efect analgezic. În experienţa descrisă se va observa un efect analgezic evident la ambele substanţe, dar mai accentuat la aminofenazonă.

Scanned with OKEN Scanner

b) **Metoda chimică.** Experienţa se execută pe şoareci. Se aleg 4 animale de aceeaşi greutate şi se administrează următoarele substanţe: la primul animal - morfină, 20 mg/kgc s.c.; la al doilea - codeină 20 mg/kgc s.c.; la al treilea - petidină, 100 mg/kgc s.c.; la al patrulea - ser fiziologic, 0,5 ml s.c. După 30 minute de la administrarea analgeticelor, se aplică fiecărui animal un stimul chimic. Se foloseşte soluţie de acid acetic 3%, din care se injectează câte 0,1 ml/01 g şoarece, i.p. Din minutul 3 de la injectarea stimulului chimic şi până în minutul 8 (deci pe o durată de 5 minute) se numără întinderile sau torsionările fiecărui animal (manifestarea reacţiei animalului la durerea produsă de acidul acetic). Se va constata că în timp ce martorul prezintă o sensibilitate mare faţă de excitanţi (20-30 contracturi în 5 minute), şoarecii pretrataţi cu substanţele analgetice manifestă o slabă reactivitate (3-10 contracturi).

Prin această experienţă s-a demonstrat utilitatea terapeutică a morfinei şi petidinei ca analgetice, în timp ce codeina are alte indicaţii.

Exp.2. *Acţiunea antipiretică a aminofenazonei.*

Experienţa se efectuează pe iepure. Animalul este introdus în cutia de contenţie. Se aplică un termoelement pe urechea iepurelui (fixat cu leucoplast), iar un altul se introduce în rect. Se măsoră de 2-3 ori, la interval de 3 minute, atât temperatura cutanată cât şi cea rectală (internă). Se injectează apoi soluţie de nucleinat de sodiu 1,5%, 1 ml/kgc în vena marginală a urechii. După aproximativ 30 minute se obţine o creştere a temperaturii interne cu 1-2 grade şi o scădere a temperaturii cutanate. În continuare se administrează aminofenazonă 20 mg/kgc i.v. Treptat, temperatura internă scade, dar nu sub normal, datorită restabilirii activităţii centrului termoreglator, iar cea cutanată creştere prin intensificarea proceselor de termoliză.

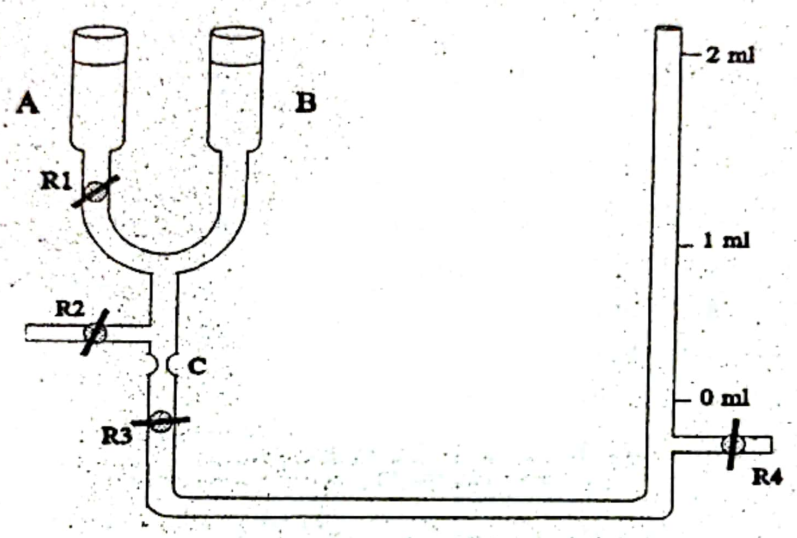
Exp.3. *Acţiunea antiinflamatoare a fenilbutazonei.*

Se foloseşte metoda lui Winter şi colab. (1962) modificată. Se folosesc şobolani de ambele sexe cu greutăţi cuprinse între 150 şi 200 g. Animalele private de hrană cu 24 de ore înaintea experimentului, dar cu apă *ad libitum*, se repartizează în grupe de câte 4 - 6 (echilibrate din punct de vedere al greutăţii şi sexelor). Prin tragere la sorţi (randomizare), fiecare lot de animale este desemnat pentru a fi tratat cu o substanţă antiinflamatoare, unul din loturi

Scanned with OKEN Scanner

rămânând martor (primind doar vehiculul).

Se poate compara acţiunea antiinflamatoare a fenilbutazonei cu a altor substanţe cu proprietăţi farmacologice similare. Se pot administra p.o., sub formă de suspensie următoarele medicamente antiinflamatorii: indometacin 5 - 10 mg/kgc, acid acetilsalicilic 150 - 200 mg/kg, hidrocortizon 5 - 10 mg/kgc şi fenilbutazonă 50 - 100 mg/kgc. Substanţele se administrează intragastric, în volum de 20 ml/kgc, cu ajutorul unei sonde metalice.



Pletismometrul cu apă pentru determinarea volumului labei la şobolan: A şi B ramificaţiile ramurii stângi a tubului în U; P pipetă gradată constituind ramura dreaptă a tubului în U; R1,2,3,4 robinete; C strictură a tubului

După 30 minute fiecărui şobolan i se măsoară volumul labei posterioare drepte prin metoda pletismometrică (fig. 34) pusă la punct de Singh şi Gosh (1968) şi imediat i se injectează 0,1 ml din suspensia de carageenan 2% (în soluţie de NaCl 0,9%). După 3 ore se măsoară din nou volumul labei, diferenţa dintre cele două valori reprezentând volumul edemului inflamator experimental. Se calculează media pentru fiecare lot şi se compară cu cea de la lotul martor, exprimarea activităţii antiinflamatorii făcându-se prin inhibarea procentuală a dezvoltării edemului inflamator experimental la grupele tratate, faţă de martor. Rezultatele se înscriu în tabelul IV. Semnificaţia statistică a diferenţelor dintre mediile loturilor tratate faţă de martor se poate evalua prin testul „t" Student.

Se constată că sub influenţa tratamentului cu antiinflamatoare, edemul inflamator experimental produs de carageenan este diminuat.

Această metodă de testare a efectului antiinflamator al diferitor

Scanned with OKEN Scanner

substanţe este frecvent folosită în cercetarea farmacologică, deoarece inflamaţia produsă de carageenan, deşi în principiu este de tip acut, prezintă multe similitudini cu inflamaţia întâlnită în diferite afecţiuni din patologia umană (dezvoltarea lentă, prezenţa migrării leucocitare, mediaţia chimică complexă prin histamină, serotonină, kinine, prostaglandine etc.).

Tabelul IV

Evaluarea acţiunii antiinflamatorii a unei substanţe prin testul edemului inflamator experimental al labei, produs cu carageenan, la şobolan.

Lot	Animal nr.	Greut. (g)	Doza (mg/kg) p.o.		Volumul labei (ml)		Edemul inflamator		Inhibarea (%)
			mg	ml	iniţial	după 3 ore*	ml / animal	media	
Tratat	1								
	2								
	3								
	...								
Martor	1								
	2								
	3								
	...								

* *Timp măsurat de la administrarea carageenanului*

Exp.4. *Acţiunea ulcerigenă a fenilbutazonei.*

Se folosesc doi şobolani care au fost trataţi zilnic, timp de trei zile: unul martor cu ser fiziologic 0,2 ml i.p., iar altul cu fenilbutazonă 70-100 mg/kgc i.p. În ziua lucrării practice animalele sunt sacrificate. Se scoate stomacul, se secţionează în lungul marii curburi şi se fixează cu bolduri pe o planşetă. Se examinează mucoasa gastrică cu lupa. Se va observa că în timp ce martorul nu prezintă nimic deosebit, şobolanul tratat cu fenilbutazonă prezintă un stomac congestionat şi cu numeroase ulceraţii. Această experienţă dovedeşte acţiunea secundară nedorită (adversă) a fenilbutazonei la nivel gastric şi contraindicaţia sa la bolnavii cu afecţiuni gastrice.

Scanned with OKEN Scanner

C. Analgetice-narcotice

Sunt substanţe care diminuă sau suprimă durerea, acţionând la nivelul sistemului nervos central, prin creşterea pragului de percepţie a durerii şi de asemenea prin atenuarea componentei psiho-afective (frica, starea de tensiune). Au efect sedativ, hipnotic sau narcotic, mai mult sau mai puţin accentuat; majoritatea au efect euforizant şi pot dezvolta toleranţă şi dependenţă.

Analgeticele-narcotice se clasifică în următoarele grupe:

- naturale (morfina, codeina etc);
- semisintetice (dionina, hidromorfona etc.);
- sintetice (petidina, metadona, pentazocina etc).

În cadrul acestui capitol sunt prezentaţi şi antagoniştii analgeticelor-narcotice, cum sunt: naloxona, naltrexon etc.

Efectele substanţelor cu acţiune analgetică-narcotică sunt de fapt rezultanta acţiunilor centrale şi periferice, excitante şi deprimante, cu predominarea celor din urmă.

Experienţele ce urmează dovedesc câteva din efectele principale şi secundare ale analgeticelor-narcotice şi a antagoniştilor acestora. *Mecanismul de acţiune şi receptorii implicaţi sunt prezentaţi la capitolul de curs respectiv.*

Exp.1. *Acţiunea analgetică a morfinei, codeinei şi petidinei (Mialgin).*

Această acţiune se poate demonstra prin următoarele metode: termoanalgezică, mecanoanalgezică.

a. **Metoda termoanalgezică** (metoda lui Eddy şi Leimbach). Se folosesc şoareci sau şobolani care sunt menţinuţi pe o placă încălzită la 50°C ± 0,5°C, cu ajutorul unei pâlnii sau cilindru de sticlă cu diametrul de 20 cm şi înălţimea de 23 cm. Animalele sunt considerate că au o reactivitate normală dacă în interval de 45 secunde îşi ling una din labele posterioare.

Experienţa se efectuează pe 4 şoareci. Se testează fiecare animal de două ori, la interval de 30 minute, apoi se injectează la primul morfină 20 mg/kgc s.c., la al doilea codeină 20 mg/kgc s.c., la al treilea petidină 100 mg/kgc s.c., iar la al patrulea ser fiziologic 0,5 ml s.c. Se repetă apoi testările la fiecare 15 minute, cât timp durează acţiunea analgetică. Se va constata că timpul de reacţie la cele trei animale tratate este mult alungit (variind cu

Scanned with OKEN Scanner

substanţa) în comparaţie atât cu propriul lor răspuns înainte de injectare, cât şi cu martorul care a primit ser fiziologic. Efectul este foarte puternic la morfină, ceva mai slab la petidină şi foarte slab la codeină. Aprecierea intensităţii acţiunii analgetice se poate face procentual sau cuantal. De exemplu, în aprecierea cuantală se consideră un efect analgetic bun când timpul mediu de reacţie (TMR) a animalelor tratate este cel puţin dublu faţă de TMR martor. În aprecierea procentuală se poate folosi următoarea formulă:

(TMR trataţi-TMR martori):(90-TMR martori) x 100

(90 reprezintă timpul maxim de secunde cât poate fi reţinut un animal pe placa încălzită).

Acest test este caracteristic în special analgeticelor cu mecanism de acţiune central.

b. **Metoda mecanoanalgezică** (tehnica Green, Young şi Godfrey modificată). Experienţa se efectuează pe patru şobolani. Se întrebuinţează un dispozitiv alcătuit dintr-o seringă, cu pistonul bine etanşat, pusă în legătură cu un tensiometru. Se aşează coada şobolanului, care este plasat într-un tub de contenţie, între pistonul seringii (fixată în poziţie verticală). Cu acest dispozitiv se exercită o presiune asupra cozii şobolanului, până animalul scoate un ţipăt de durere. În acest moment se notează valoarea presiunii indicată de manometrul aparatului. Se testează astfel fiecare animal, de două ori la interval de 15 minute şi apoi se injectează cu aceleaşi substanţe ca la experienţa 1.a. După 15 minute de la administrarea analgeticelor se repetă testarea. Se va constata că, în raport cu martorul, animalele tratate suportă presiuni mult mai mari asupra cozii, ordinea fiind ca şi la testul termoanalgezic.

Exp.2. *Acţiunea deprimantă respiratorie a morfinei şi antagonizarea efectului cu nalorfină.*

Experienţa se efectuează pe iepure. Animalul este fixat pe o masă de contenţie, în decubit dorsal. Prin intermediul unui pneumograf se înregistrează mişcările respiratorii pe un kimograf. După înscrierea mişcărilor respiratorii normale, se injectează morfină clorhidrică 25 mg/kgc s.c. După 15-20 minute se constată adormirea animalului şi scăderea amplitudinii şi frecvenţei mişcărilor respiratorii datorită acţiunii deprimante a morfinei asupra centrului

Scanned with OKEN Scanner

respirator. Se injectează apoi nalorfină 0,5-1 mg/kg i.v. Treptat mişcările respiratorii cresc în amplitudine şi frecvenţă şi animalul se trezeşte. Prin această experienţă se dovedeşte efectul nedorit al morfinei, de deprimare a respiraţiei, chiar la doze terapeutice şi antagonizarea acestuia cu nalorfină.

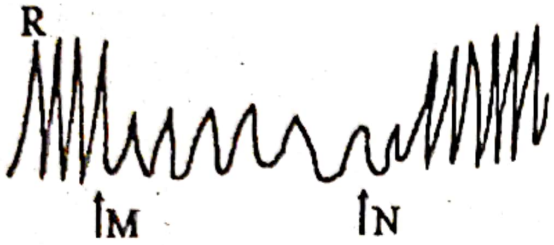


Fig.34.
R = respiraţia normală
M = morfină clorhidrică 25 mg/kgc s.c.
H = nalorfină 1 mg/kgc i.v.

Exp.3. *Acţiunea excitantă asupra măduvei spinării a morfinei şi codeinei.*

Experienţa se execută pe şoareci. Trei animale sunt plasate separat în câte un borcan de sticlă. Se urmăreşte comportamentul şi poziţia cozii. Se injectează apoi la un şoarece morfină clorhidrică 20 mg/kgc s.c., iar la altul codeină fosforică în aceeaşi doză, iar ultimul rămâne martor alb. După 10-15 minute, şoarecii trataţi intră într-o stare de agitaţie ce se accentuează progresiv, aleargă continuu pe lângă pereţii borcanelor iar coada prezintă o poziţie caracteristică, fiind ridicată vertical sau chiar înclinată spre spate. Aceste modificări constituie fenomenul lui Straub şi sunt datorate acţiunii excitante a morfinei şi codeinei asupra centrilor medulari (neuroni motori), având consecinţă creşterea tonusului muşchilor ridicători ai cozii.

X. ANESTEZICE GENERALE (NARCOTICE)

Sunt substanţe deprimante ale sistemului nervos central, utilizate în vederea intervenţia chirurgicale. Aceste substanţe produc abolirea conştiinţei, pierderea sensibilităţii dureroase, inhibiţia reflexelor medulare, relaxarea musculaturii striate. Modificările apar ca urmare a acţiunii narcoticului asupra diverselor etaje ale SNC şi se exercită descendent, progresiv, începând cu cortexul , zonele subcorticale, sare la măduva spinării şi numai la doze toxice deprimă şi bulbul.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.1. *Acţiunea generală a narcoticelor lichide volatile.*

Experienţa se poate efectua pe diverse specii de animale (broaşte, şoareci, şobolani, cobai, iepuri). Se iau 4 şoareci, de aceeaşi greutate şi se plasează sub câte un clopot sau borcan de sticlă de capacitate egală. Se urmăreşte comportamentul, respiraţia, reflexele, apoi se introduce, în acelaşi timp sub fiecare clopot câte un tampon de vată îmbibat în 5 ml de lichid anestezic (eter, halotan, metoxifluran, tricloretilen).

Se va urmări succesiunea fazelor anesteziei, la fiecare din substanţele administrate, notându-se diferenţele ce apar.

Animalul narcotizat cu eter prezintă o perioadă de inducţie manifestă, de aproximativ 10-15 minute, cu stare de agitaţie, hipermotilitate, mişcările la început coordonate devin tot mai dezordonate, apar tulburări de echilibru. Instalarea fazei de anestezie propriu-zisă este marcată de apariţia unui somn profund, dispariţia reflexelor şi relaxare musculară. Dacă se lasă în continuare în atmosfera de eter, apare dispnee, respiraţia devine din ce în ce mai superficială se observă cianoză la nivelul botului, urechilor şi cozii marcând fenomene de asfixie care duc la moarte. Dacă şoarecele este scos din atmosfera cu eter, imediat după ce s-a instalat faza de anestezie chirurgicală, treptat îşi revine la normal pe măsura eliminării narcoticului din organism. Pentru a urmări concomitent faza toxică şi faza de trezire se pot lua în experiment două animale sub acelaşi clopot.

Şoarecele narcotizat cu halotan prezintă o fază de excitaţie asemănătoare celei produse de eter dar ceva mai scurtă, iar relaxarea musculară nu este atât de intensă.

Animalul narcotizat cu metoxifluran se comportă asemănător celui ce a inhalat halotan dar rezoluţia musculară este mai lungă.

Animalul narcotizat cu tricloretilen prezintă o perioadă de inducţie foarte scurtă, 2-3 minute, reflexele sunt prezente, tonusul muscular se menţine, iar trezirea este foarte rapidă după scoaterea de sub influenţa narcoticului.

Aceste caracteristici determină alegerea fiecărui anestezic în funcţie de intervenţia chirurgicală: eterul este indicat în intervenţii laborioase şi de lungă durată, halotanul în intervenţii scurte şi care nu necesită o relaxare musculară profundă, metoxifluranul este util în intervenţii de scurtă durată dar care necesită o relaxare musculară bună (în prezent toate aceste anestezice din grupa lichidelor volatile nu se folosesc singure, ci în mod curent se

Scanned with OKEN Scanner

administrează asociate cu un anestezic inhalator gazos, cum ar fi protoxidul de azot).

Exp.2. *Demonstrarea acţiunii locale a narcoticelor*

a. **Pe om.** Se aplică pe pielea antebraţului 2 tampoane de vată unul îmbibat cu eter şi altul cu clorură de etil. Se va constata o senzaţie de rece datorită evaporării rapide a substanţelor, fiind mai intensă la clorura de etil.

Dacă se menţin tampoanele cu narcoticele un timp mai prelungit, la locul aplicării, se produce o iritaţie (hiperemie şi senzaţie de înţepătură) fenomen secundar nedorit ce apare la nivelul mucoasei respiratorii în timpul anesteziei cu eter şi la nivelul pielii după clorura de etil.

b. **Pe animal.** Se proiectează un jet de clorură de etil, un timp mai îndelungat, pe membrana interdigitală a labei posterioare la o broască. Se va produce îngheţarea ţesuturilor, acestea devenind casante.

Exp.3. *Urmărirea unor semne obiective şi subiective în urma aplicării unui anestezic general lichid volatil la om.*

Se foloseşte un aparat pentru instituirea anesteziei generale cu circuit semi-închis pentru administrarea lichidelor volatile.

Se umple rezervorul cu eter, se reglează aparatul pentru funcţionare şi se aplică masca pe un voluntar.

Subiectul va acuza după câteva minute o senzaţie de sufocare, de căldură a feţei şi corpului, iar obiectiv se va constata înroşirea feţei, salivaţie, lăcrimare, puls accelerat. Aceste fenomene neplăcute se pot evita prin pregătirea corectă a pacientului cu o medicaţie preanestezică şi administrarea de narcotice asociate.

Notă: se vor discuta medicaţia preanestezică şi mecanismele de acţiune ale anesteziceior.

XI. HIPNOTICE ŞI SEDATIVE

Hipnoticele (somnifere) sunt substanţe deprimante ale sistemului nervos central care la doza terapeutică produc un somn apropiat de cel fiziologic. La doze mai mici decât cea hipnotică au un efect sedativ, iar la doze mari produc

Scanned with OKEN Scanner

narcoză. Potenţează alte deprimante SNC (narcotice, analgetice); unele hipnotice au şi acţiune anticonvulsivantă. Se clasifică în:

- hipnotice barbiturice (fenobarbital, amobarbital, ciclobarbital, hexobarbital, etc.);
- hipnotice nebarbiturice: - aldehide (cloralhidrat, triclofos - Hipnogal®);
  - ureide aciclice (bromizoval - Bromoval®);
  - benzodiazepine (nitrazepam, flurazepam);
  - piperidindione (glutetimida);
  - chinazolone (metaqualona);
  - alcooli (metilpentiol).

Sedativele produc numai o liniştire psihomotorie. În doze mai mari, unele pot acţiona şi ca hipnotice şi ca anticonvulsivante. Datorită numeroaselor efecte secundare nedorite, astăzi sunt din ce în ce mai puţin indicate.

Ca substanţe cu acţiune sedativă se folosesc:

- bromurile (de sodiu, de potasiu, stronţiu, calciu);
- sulfatul de magneziu - administrat parenteral;
- droguri vegetale sub formă de extracte - *Valeriana officinalis*;
- substanţe cu alte acţiuni principale: hipnotice în doză mică, tranchilizante, parasimpatolitice - scopolamină.

Exp.1. *Durata diferită de acţiune a câtorva barbiturice.*

Se folosesc trei şoareci. La unul se injectează fenobarbital, la altul ciclobarbital şi la ultimul hexobarbital, câte 50 mg/kgc i.p. Se urmăreşte perioada de latenţă şi durata somnului. Momentul trezirii este marcat de reapariţia reflexului de redresare (animalele se întorc în poziţie normală în cazul în care au fost culcate pe o parte). Rezultatele se pot consemna într-un tabel, ca de exemplu:

Denumirea hipnoticului	Doza şi calea de administrare	ORA		Perioada de latenţă	Ora trezirii	Durata somnului
		Administrare	Apariţia somnului			

Scanned with OKEN Scanner

Se va constata că perioada de latenţă la fenobarbital este de 10-15 minute, la ciclobarbital de 7-10 minute iar la hexobarbital de 2-4 minute. Durata somnului este de asemenea diferită: aproximativ 9-10 minute la fenobarbital, 40-50 minute la ciclobarbital şi 10-15 minute la hexobarbital.

Ca urmare a acestor diferenţe în ce priveşte atât perioada de latenţă cât şi durata somnului şi indicaţiile terapeutice sunt diferite: fenobarbitalul este indicat pentru a menţine somnul, ciclobarbitalul este folosit pentru inducerea somnului, iar hexobarbitalul este folosit ca narcotic intravenos.

Exp.2. *Acţiunea anticonvulsivantă a fenobarbitalului şi nitrazepamului.*

La un şoarece se injectează fenobarbital 70 mg/kgc i.p., iar la altul nitrazepam 4 mg/kgc i.p. După 10-15 minute, se administrează la aceştia şi la un martor pentetrazol 85 mg/kgc s.c. Se va constata că în timp ce la martor apar convulsii tonico-clonice într-un interval de 3-7 minute, şoarecii trataţi fac convulsii mai târziu şi mai atenuate.

În acelaşi mod se poate experimenta şi cu stricnină (excitant medular), în doză de 1 mg/kgc s.c.

Exp.3. *Potenţarea analgeticelor prin hipnotice.*

Se foloseşte tehnica Haffner, modificată de Bianchi şi Franceschini, descrisă la experienţa 1, cap. „Analgetice-antipiretice". La doi şoareci se testează sensibilitatea normală. La un animal se injectează fenobarbital 50 mg/kg i.p. şi apoi, la acesta şi la martor se administrează aminofenazonă 100 mg/kg p.o. După 15 - 20 de minute se testează din nou reactivitatea. Se constată că ambele animale prezintă un timp de reacţie mult mai prelungit, dar la acel care a primit şi fenobarbital este mult mai accentuat.

Rezultă că fenobarbitalul a întărit acţiunea aminofenazonei, fapt ce justifică asocierea acestora în terapeutică (ex. supozitoare cu aminofenazonă şi fenobarbital, preparatul tipizat purtând numele de Aminofenazonă L.

***Notă:** se vor discuta relaţiile diferitelor hipnotice cu receptorii din jurul canalelor de clor.*

Scanned with OKEN Scanner

XII. ANTICONVULSIVANTE

Sunt substanţe capabile să prevină, să atenueze sau să suprime convulsiile din epilepsii sau de altă cauză. Experimental, previn convulsiile provocate chimic, electric sau acustic.

Se clasifică după structura chimică, după formele de epilepsie pe care le influenţează în:

- anticonvulsivante eficace asupra majorităţii formelor de crize convulsive, cu excepţia celor de tip „petit mal":
  - barbiturice (**Fenobarbital**);
  - pirimidinice (**Primidona**);
  - hidantoine (**Fenitoin**);

- anticonvulsivante active în crizele de tip „petit mal":
  - succinimide (**Etosuximida**);
  - oxazolidindione (**trimetadiona**)
- alte anticonvulsivante:
  - **diazepam**, tranchilizant din grupa benzodiazepinelor, eficace i.v. în status epilepticus şi p.o. în micul rău epileptic şi alte forme de convulsii la copii;
  - **acetazolamida**, sulfamidă inhibitoare a carboanhidrazei, eficace în micul rău epileptic;
  - **carbamazepina**, cu indicaţii în epilepsia psihomotorie şi marele rău epileptic şi în tulburările psihice care însoţesc frecvent epilepsia.

Exp. 1. *Acţiunea protectoare a antiepilepticelor faţă de convulsiile provocate cu pentetrazol.*

Experienţa se efectuează pe şoareci. La câte un animal se administrează câte una din următoarele substanţe: **fenobarbital** 50 mg/kg i.p., **primidonă** 200 mg/kg p.o., fenitoin 25 mg/kg p.o. După 30 - 60 de minute, la şoarecii trataţi şi la un martor se injectează **pentetrazol** 100 mg/kg s.c. (doză convulsivantă şi mortală 100%).

Se va observa că după 50 de minute şoarecele martor face convulsii tonico-clonice, urmate de moarte. Animalele pretratate cu substanţele anticonvulsivante devin mai neliniştite şi uneori pot prezenta câteva contracţii

Scanned with OKEN Scanner

clonice. Dacă după 30 de minute de la injectarea pentetrazolului nu apar convulsiile tonico-clonice caracteristice, se consideră că animalul a fost protejat.

Prin această tehnică se pune în evidenţă eficacitatea anticonvulsivantelor în diferite forme de convulsii.

Exp. 2. *Protecţia dată de fenobarbital faţă de criza convulsivă audiogenă.*

Pentru această experienţă este necesară pregătirea animalelor cu 24 de ore înainte de lucrare. Se folosesc şoareci de preferinţă femele, la care se declanşează criza audiogenă la 70 - 90 minute după ce au fost sensibilizaţi cu izoniazidă 140 mg/kg s.c. Pentru provocarea crizei convulsive animalele sunt plasate într-un vas metalic cu diametru de 50 cm şi supuse stimulării sonore produsă de o sonerie electrică puternică timp de 45 secunde. Şoarecii sensibilizaţi cu izoniazidă, după 10-20 secunde încep să fugă dezordonat şi apoi intră în convulsii, caracterizate prin căderea pe o parte, rigiditate, extensie tonică şi mişcări clonice. Urmează o stare de epuizare şi catalepsie. Uneori poate surveni moartea.

În ziua experienţei, şoarecii care au răspuns pozitiv la criza audiogenă cu 24 ore înainte sunt injectaţi din nou cu aceeaşi doză de izoniazidă iar după 30 minute unii primesc fenobarbital 30 mg/kgc s.c., iar restul rămânând ca martori. La 75-90 minute de la administrarea izoniazidei şoarecii sunt supuşi acţiunii stimulului sonor. Se va observa că şoarecii protejaţi cu fenobarbital nu fac crize convulsive, în timp ce martorii trec prin aceleaşi tulburări, observate cu o zi înainte.

XIII. NEUROLEPTICE ŞI TRANCHILIZANTE

Neurolepticele sau tranchilizantele majore, sau tranchilizante antipsihotice, produc o liniştire tradusă prin încetinirea activităţii psihice, reducerea anxietăţii, apariţia unei stări de indiferenţă, apatie. Au acţiune antipsihotică (fac să dispară delirul şi halucinaţiile), influenţează complex funcţiile vegetative, scad activitatea motorie. La doze mari produc fenomene extrapiramidale.

Punerea în evidenţă a efectelor neurolepticelor şi tranchilizantelor este destul de dificilă dată fiind pe de o parte complexitatea acţiunilor ce le

Scanned with OKEN Scanner

exercită, iar pe de alta activitatea nervoasă rudimentară a animalelor de laborator. De aceea este necesară efectuarea unei serii de teste, aşa numite "baterii de teste" care să poată caracteriza o asemenea substanţă. Aceste teste sunt grupate (după Boissier şi colab.) astfel:

- teste de comportament (spontan şi modificat);
- teste de incapacitate motorie;
- teste care pun în evidenţă alte acţiuni ca: hipotonizantă, anticonvulsivantă, hipotermizantă, de potenţializare a altor deprimante ale SNC, acţiunea catatonigenă;
- teste ethofarmacologice.

Prin această baterie de teste, completată de alte tehnici de fineţe, se pot schiţa caracteristicile unui produs (ex.tabelul de mai jos care permite o diferenţiere între substanţele cu profil predominant neuroleptic sau tranchilizant).

Testul	Neuroleptice	Tranchilizante
Activitatea motorie	+	0
Teste de incapacitate motorie	+	±
Acţiunea hipotonizantă	0	+
Acţiunea anticonvulsivantă	+	+
Acţiunea hipotermizantă	+	0
Potenţarea altor deprimante SNC	+	+
Catatonia	+	0
Antipsihotic (la om)	+	0

Scanned with OKEN Scanner

A. Teste de comportament

1) Influenţa asupra comportamentului spontan

Exp.1. *Observarea directă a animalelor*

Se observă comportamentul normal la trei animale (şoareci sau şobolani). Se notează aspectul general, aspectul părului, respiraţia, mersul, reacţia animalului la diverşi stimului (tactili, acustici etc.). Unuia i se administrează clorpromazină 5 mg/kgc i.p., altuia meprobamat 100 mg/kgc p.o. şi celui de al treilea, meprobamat 500 mg/kgc p.o. După 30-45 minute, se pot observa diferenţe în comportamentul animalelor. Şoarecele tratat cu meprobamat, doză mică, este puţin sedat, mersul său este ceva mai lent şi cu tendinţa de a rămâne mai mult timp în aceeaşi poziţie.

Şoarecele care a primit clorpromazină 5 mg/kgc este evident sedat, imobil, ţine ochii închişi, este somnolent fără însă a pierde reflexul de postură, se deplasează foarte puţin, numai atunci când i se aplică o excitaţie mecanică şi nu răspunde la excitanţi acustici. Cel care a primit meprobamat în doză mare prezintă efecte asemănătoare cu cele obţinute la clorpromazină.

Experienţa dovedeşte acţiunea de neurosedaţie a substanţelor neuroleptice şi tranchilizante, fiind mai evidentă la primele.

Exp.2. *Acţiunea neurolepticelor şi tranchilizantelor asupra motilităţii spontane la şoarece.*

Se înregistrează separat activitatea motorie spontană la doi şoareci folosind un actograf. Aceasta constă dintr-o cutie uşoară din plastic suspendată printr-un resort metalic, pusă în legătură cu o peniţă ce înscrie pe un kimograf oscilaţiile determinate de activitatea motorie a animalului. Fiecare animal este lăsat să se adapteze 5 minute înainte de înregistrarea traseului martor, deoarece fiind fricos şi curios, prezintă imediat după plasarea în dispozitiv o activitate motorie mărită.

După acest interval, se înscrie un traseu martor timp de 5 minute. Se injectează apoi la un şoarece clorpromazină 5 mg/kgc i.p. (sau reserpină 1 mg/kgc i.p.), iar la celălalt meprobamat 50 mg/kgc p.o. Se aşteaptă 30 minute după care se repetă înregistrarea la fiecare şoarece separat.

Scanned with OKEN Scanner

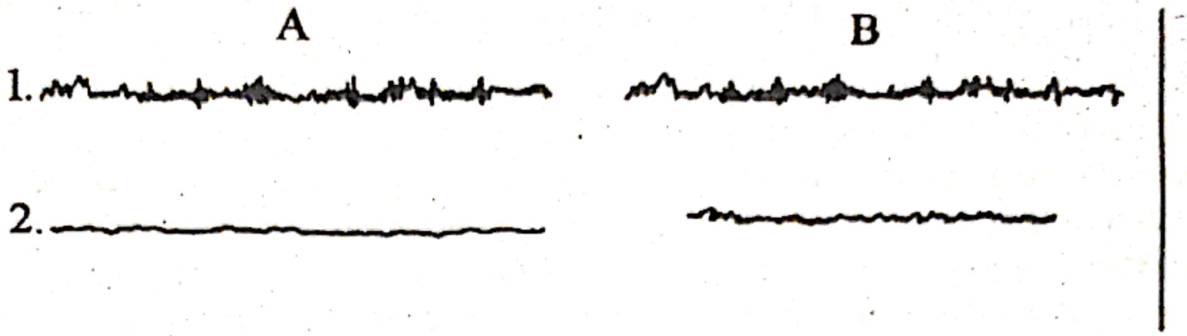


Fig.35. A = şoarece tratat cu clorpromazină 5 mg/kgc i.p.
B = şoarece tratat cu meprobamat 50 mg/kgc p.o.
1 = înainte de tratament
2 = după tratament

Comparând traseele obţinute după administrarea substanţelor cu cele martor (fiecare animal fiind propriul său martor) se observă o micşorare evidentă a activităţii motorii, fiind mult mai accentuată după clorpromazină. Deci, neurolepticele şi tranchilizantele scad activitatea spontană a animalelor.

Exp.3. *Influenţa neurolepticelor şi tranchilizantelor asupra capacităţii de explorare, la şoarece.*

a). **Testul plăcii perforate.** Se foloseşte o placă de dimensiunile 40/40 cm şi groasă de 2 cm, cu 16 găuri, având fiecare diametrul de 3 cm, dispuse regulat. Placa se aşează pe un taburet răsturnat, aşa fel încât găurile să apară fără fund. Marginile planşetei trebuie să fie la cel puţin 30 cm de orice obstacol. Experienţa se execută la lumină artificială şi în linişte.

Se folosesc trei animale: unul este tratat cu clorpromazină 5 mg/kgc i.p., altul cu diazepam 10 mg/kgc i.p., iar al treilea cu ser fiziologic 0,5 ml i.p., servind de martor. După 10-15 minute, se plasează câte un animal pe mijlocul planşetei şi se numără câte găuri explorează timp de 5 minute. Se va constata că, în timp ce martorul este foarte activ şi explorează toate găurile, şoarecele injectat cu diazepam este mai puţin activ, iar cel cu clorpromazină este complet dezinteresat.

b). **Testul evaziunii.** Experienţa se efectuează pe şoareci. Într-o cutie paralelipipedică se introduce, în plan înclinat, o scândură acoperită cu o sită

fină. Se tratează trei animale ca la experienţa (a) şi se lasă 30 minute. Se plasează apoi animalele pe fundul cutiei şi se menţin timp de 10 secunde, fiind separate de planul înclinat printr-un ecran. După acest interval, se ridică ecranul şi timp de 5 minute se notează pentru fiecare animal numărul de ieşiri până la marginea superioară a planului înclinat. Şi prin acest test se va observa că în timp ce martorul manifestă o curiozitate evidentă, urcând de 30-40 ori pe planul înclinat, cel tratat cu diazepam urcă mai puţin iar cel cu clorpromazină explorează planul înclinat de 1-2 ori sau deloc.

Prin experienţele 1-3 s-a demonstrat că neurolepticele şi tranchilizantele modifică, diferenţiat, comportamentul spontan al animalului, acestea devenind mai sedate, mai puţin mobile, mai indiferente faţă de mediul exterior.

2) Influenţa asupra comportamentului modificat

Exp.1. *Acţiunea neurolepticelor asupra motilităţii provocate prin amfetamină.*

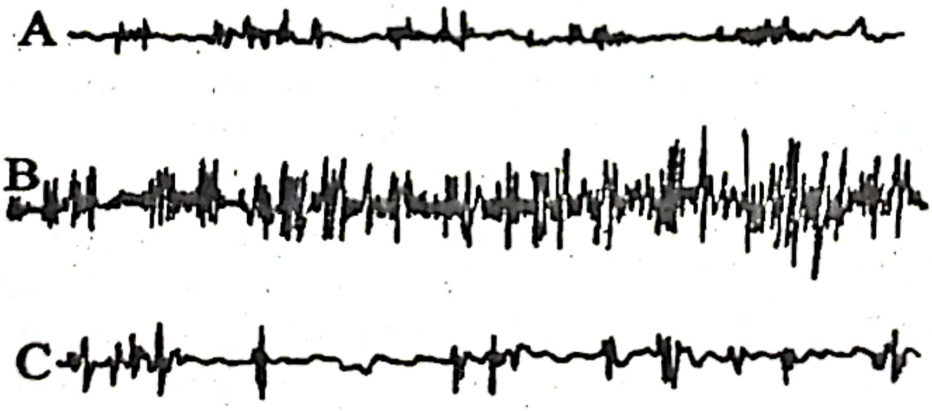


Fig.36. A = traseu martor
B = după amfetamină 10 mg/kgc p.o.
c = după clorpromazină 10 mg/kgc i.p.

Se foloseşte acelaşi dispozitiv ca şi la experienţa (1)-2. Se înregistrează motilitatea spontană a unui şoarece, apoi se tratează animalul cu amfetamină 10 mg/kgc p.o. După 45 minute, se înregistrează din nou motilitatea animalului. Se va constata că şoarecele este foarte mobil, agitat, pe grafic apărând o frecvenţă foarte mare a mişcărilor înregistrate. Se injectează apoi,

Scanned with OKEN Scanner

la acelaşi animal, clorpromazină 10 mg/kgc i.p. După 30 minute, se repetă înregistrarea comparându-se cu cea anterioară. Se observă că după clorpromazină comportamentul animalului revine la normal, apărând chiar o diminuare a activităţii motorii.

Exp.2. *Acţiunea asupra hipermotilităţii provocate la şoarece prin morfină.*

Experienţa se execută pe doi şoareci care sunt plasaţi separat în câte un borcan. Unuia i se administrează meprobamat 2 g/kgc p.o. După 30 minute se injectează ambelor animale morfină clorhidrică în doză de 20 mg/kgc s.c. După 10-15 minute şoarecele tratat numai cu morfină manifestă o agitaţie caracteristică, cu deplasări circulare continui în jurul pereţilor borcanului în care este plasat, având poziţia cozii caracteristică, în formă de S alungit (fenomenul Straub).

Şoarecele tratat anterior cu meprobamat prezintă o stare de agitaţie foarte redusă sau un comportament normal.

B. Teste de incapacitate motorie

Exp. 1 *Testul rota-rod*

Testul se execută folosind un dispozitiv format dintr-o tijă de lemn rugos cu diametrul de 2 cm, solidarizată cu axul unui kimograf aşezat astfel încât poziţia ei să fie orizontală. Se reglează astfel aparatul ca să imprime tijei o rotaţie de 10-14 ture pe minut. Tija este compartimentată în 5-10 compartimente prin discuri opace aşezate la 6-8 cm distanţă unul de celălalt.

Experienţa se execută pe şoareci. Se selecţionează animalele care se menţin pe tijă timp de 5 minute în două probe succesive.

Se tratează apoi un şoarece cu clorpromazină 5 mg/kgc i.p., un altul cu meprobamat 50 mg/kgc p.o., iar unul primeşte ser fiziologic 0,5 ml i.p., servind ca martor. După 30 minute de la tratarea animalelor se repetă proba cronometrând timpul de rămânere pe tijă. Se constată că şoarecele tratat cu

Scanned with OKEN Scanner

clorpromazină este incapabil să se menţină pe tijă căzând de 2-3 ori chiar din primul minut, şoarecele tratat cu meprobamat se menţine pe tijă un timp mai îndelungat, nu reuşeşte să se menţină pe tijă timpul impus de test, în timp ce martorul se comportă normal.

Exp.2. *Testul tracţiunii (Julou-Courvoisier).*

Pentru această experienţă este necesar un dispozitiv simplu alcătuit dintr-un fir metalic cu diametrul 2-3 mm fixat orizontal pe doi suporţi care sunt plasaţi la o distanţă de 25 cm unul de celălalt, iar înălţimea lor este de 30 cm faţă de planul mesei.

Testul se efectuează pe şoareci. Animalul prins de pielea spatelui şi de ceafă se plasează cu labele anterioare pe acest fir şi lăsat liber. În mod normal, şoarecele trebuie să efectueze o redresare, în sensul că în următoarele 5 secunde se agaţă cu cel puţin una din labele posterioare de fir. După administrarea de clorpromazină 5 mg/kgc i.p., şoarecele nu reuşeşte să execute redresarea în 5 secunde. Acelaşi efect se poate obţine şi cu doze mari de tranchilizante. Testul indică fie o deprimare a unor reflexe normale fie o miorelaxare.

Exp.3. *Testul şemineului* (Boisier).

Experienţă se execută folosind un tub de sticlă de 30 cm lungime, cu diametrul de 22-28 mm (în funcţie de mărimea şoarecelui) care la 20 cm de unul din capete prezintă un reper marcat. În tubul ţinut orizontal, se introduce un şoarece care este împins până la cealaltă extremitate folosind o vergea de lemn sau de sticlă. În momentul în care şoarecele a ajuns la extremitatea tubului, tubul se întoarce brusc în poziţie verticală astfel că animalul rămâne cu capul în jos. Un şoarece normal urcă cu spatele şi ajunge cu botul la nivelul marcajului în maxim 30 secunde.

Se tratează trei şoareci ca şi la exp.1. După 15-20 minute şoarecele tratat cu clorpromazină nu mai este capabil să urce pe tub, şoarecele tratat cu meprobamat urcă mai greu şi într-un timp mai îndelungat, în timp ce martorul

Scanned with OKEN Scanner

îşi menţine agilitatea.

Prin aceste teste se demonstrează că neurolepticele şi tranchilizantele alterează performanţele, fiind mai afectate de către medicamentele din primul grup.

C. Acţiunea hipotonizantă

Exp.1 *Acţiunea hipotonizantă a meprobamatului la şoareci (tehnica Fleury-Frommel).*

Experienţa se execută folosind un dispozitiv simplu, format dintr-o placă de sârmă cu ochiuri fine, prinsă într-un cadru metalic de formă pătrată cu latura de 5 cm. Pe mijlocul unei laturi este fixată o cutiuţă din material plastic.

Un şoarece ţinut de coadă vertical, pus în faţa plasei de sârmă, se agaţă de ochiurile ei cu toate labele, datorită unui reflex de apărare. În cutiuţă se pune o greutate de 5 g, apoi, dacă şoarecele o susţine timp de 5 secunde, se adaugă câte un gram, la interval de 5 secunde, până când datorită relaxării musculaturii, animalul lasă să cadă plasa şi greutăţile. Se notează greutatea maximă ţinută de animal în acest mod.

Animalul se tratează cu meprobamat 500 mg/kgc p.o. (sau alt tranchilizant) şi după 30, 60, şi 90 minute se repetă proba descrisă. Se înregistrează o diminuare a greutăţii susţinute de şoarece, fiind mai evidentă la 90 minute de la administrarea tranchilizantului.

Dacă se foloseşte clordiazepoxid (Napoton) în doză de 100 mg/kgc p.O., hipotonia cea mai accentuată se constată după aproximativ 2 ore.

Prin această experienţă se atrage atenţia asupra evitării prescrierii tranchilizantelor la persoanele care prestează o muncă ce reclamă efort fizic.

D. Acţiunea hipotermizantă a tranchilizantelor

Exp.1. *Acţiunea hipotermizantă a clorpromazinei.*

Se introduce un şobolan în tubul de contenţie şi i se măsoară

Scanned with OKEN Scanner

temperatura rectală. Se injectează clorpromazină 25 mg/kgc i.p. şi în continuare se acoperă pereţii tubului de contenţie cu cuburi de gheaţă. După un timp se va constata o scădere a temperaturii şobolanului menţinut în aceste condiţii, cu mult sub normal. Se îndepărtează gheaţa şi se supune animalul la încălzire, cu un radiator electric cu oglindă. Se va produce o creştere a temperaturii animalului peste normal.

Comparativ cu animalul tratat, dacă se supune la aceleaşi proceduri un martor, nu se vor obţine variaţii termice, iar animalul este foarte agitat.

Prin această experienţă s-a demonstrat că neurolepticele perturbă funcţia de termoreglare prin deprimare centrală.

E. Acţiunea catatonică

Exp.1. *Acţiunea catatonică a levomepromazinei.*

La un şobolan se observă comportamentul normal şi apoi se injectează levomepromazină 20 mg/kgc i.p. După 1-2 ore se imprimă animalului o anumită poziţie. Experimentatorul stând în spatele animalului, îi încrucişează labele homolaterale. Animalul este considerat cataleptic dacă păstrează această poziţie câteva minute. Aceste modificări sunt caracteristice neurolepticelor în doză mare (vezi fig.37.)

Fig.37.

Exp.2. *Acţiunea catatonigenă a reserpinei.*

La un şoarece, după urmărirea comportamentului spontan, se injectează reserpină 5 mg/kgc i.p. După 30-40 minute este plasat cu labele posterioare pe o planşetă cu înălţimea de 3 cm faţă de planul mesei. Dacă animalul păstrează această poziţie cel puţin 10 minute, este considerat cataleptic.

Scanned with OKEN Scanner

F. Teste etofarmacologice

Eficienţa unui tratament cu psihotrope se evaluează şi în funcţie de ameliorările produse în comportamentul social. Pentru aprecierea acestui tip de comportament în cadrul evaluărilor preclinice şi clinice, au fost introduse ***testele etologice*** care permit analiza efectelor xenobioticelor asupra interacţiunii sociale la animal şi la om.

Pentru testările etologice este necesară îndeplinirea unor condiţii şi anume:

- cunoaşterea modului de comportament al animalelor studiate în diferite condiţii de adaptare: se realizează prin ***observare directă***;
- pentru speciile nocturne (şobolani, şoareci, hamsteri etc.) se va inversa ciclul zi-noapte în aşa fel încât faza lor activă să corespundă cu a cercetătorului;
- animalele vor fi studiate mai întâi în comportament ***izolat*** pentru scurte perioade şi apoi plasate ***în grup*** pentru studiul interacţiunilor sociale.

Elementele comportamentale studiate (vezi tabelul), formează unitatea de bază a comportamentului şi o dată identificate ele pot fi descrise şi codificate formând o "***etogramă***". Diversele elemente ale etogramei care apar în cursul unui studiu pot fi înregistrate pe casete audio sub forma unui comentariu vorbit sau înregistrate pe videocameră şi interpretate ulterior cu posibilitatea aprecierii de către mai mulţi cercetători. Se vor putea analiza astfel interrelaţiile spaţiale şi temporale dintre elemente (cum ar fi de ex. comportamentul agresiv). În funcţie de frecvenţa apariţiei diverselor elemente se pot face interpretări statistice care vor permite comparaţii intra şi interspecifice. Aceste comparaţii vor permite apoi clasificarea elementelor comportamentale în ***grupe*** sau ***categorii*** care sunt caracteristice tipurilor de răspuns particular sau care induc răspunsuri analoge.

Astfel, studii efectuate cu diazepam, cloxazolam şi amitriptilină au evidenţiat că tendinţa de diminuare a fugii este o caracteristică etologică a primelor două substanţe în timp ce amitriptilina este caracterizată prin favorizarea activităţilor "sociale".

Aceste situaţii "sociale" sunt studiate prin două metode: 1) metoda agresiunii induse prin izolare care studiază comportamentul a doi şoareci ţinuţi anterior în izolare; 2) metoda şocurilor electrice care studiază lupta dintre

Scanned with OKEN Scanner

cupluri de şoareci sau şobolani aşezaţi pe un grilaj metalic (conectat la o sursă de curent electric). Pe aceste modele se testează substanţele neuroleptice, anxiolitice şi alte substanţe psihotrope.

În concluzie, testele etofarmacologice permit un punct de vedere deosebit şi nou cu ajutorul căruia se pot analiza efectele unor substanţe active asupra comportamentului social.

CATEGORIA		CODUL	ELEMENTE COMPORTAMENTALE
SOLITAR		NS	cercetează; examinează; îşi face toaleta (îngrijire corporală); îşi netezeşte părul; se şterge; scormoneşte; sapă (zgârie) cu labele; strănută (se scutură); sare; şchiopătează; se aşează; se învârteşte, se roteşte; stă culcat; se deplasează pe bară; în afară de bară
GRUP (investigaţie socială şi activitate de acuplare)		ISA	este atent; se apropie; examinează; perspicacitate (simţ olfactiv); îşi netezeşte părul; adulmecă, miroase; tendinţă de acuplare; cuplare;îşi îngrijeşte organele genitale; se întinde pe jos; se agaţă, caţără, târâie împinge (îşi face loc într-o parte); întinde labele
AGRESIUNEA		AG	ameninţă; atacă; muşcă; urmăreşte, fugăreşte; se şterge în mod agresiv; poziţie ofensivă într-o parte; poziţie ofensivă (în faţă); zig-zag; se învârteşte în cerc
ATITUDINE	ATITUDINE DE EVITARE STATICĂ: ambivalenţă defensivă şi oprirea agitaţiei	SF	relaxare, poziţie oblică. se apără de lovituri, dă lovituri cu labele, poziţie verticală, poziţie defensivă în două labe, poziţie defensivă laterală, oprirea mestecării;poziţie ghemuită, poziţie fixă
	EVITARE	ESC	retragere, fugă
ALIMENTAŢIE		EAT	mănâncă, atinge alimentele

Scanned with OKEN Scanner

XIV. EXCITANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Sunt substanţe care exercită acţiuni de stimulare predominentă a anumitor porţiuni ale sistemului nervos central.

Excitantele corticale au efecte psihotone sau psihostimulante. Sunt substanţe care se opun somnului, înlătură senzaţia de oboseală, măresc activitatea fizică şi iniţiativa, măresc capacitatea de concentrare permiţând o activitate mai de durată (cafeina, amfetamina, metilfenidat). Aceste substanţe pot da euforie, uneori iritabilitate, tulburări afective, obişnuinţă sau dependenţă.

Excitantele etajelor subcorticale ale SNC cuprind substanţe ce acţionează la nivelul măduvei spinării (stricnină), asupra trunchiului cerebral (bemegrid) sau, predominent asupra unor centri bulbari cum ar fi centrii cardio-respiratori (nicetamida, pretcamida), denumite şi analeptice cardio-respiratorii, sau asupra centrului vomei (apomorfina).

Exp.1. *Acţiunea psihotonă a amfetaminei.*

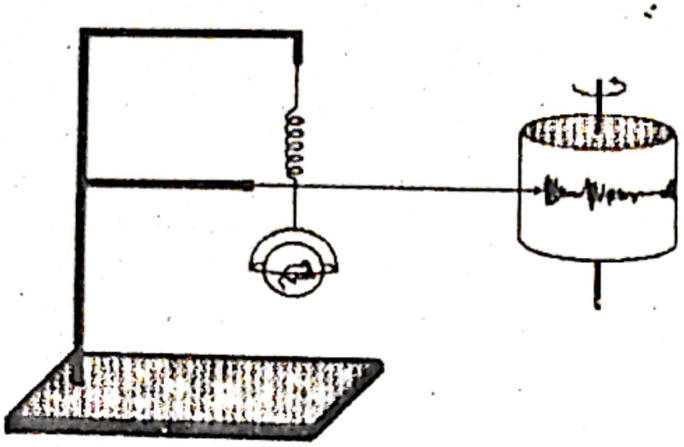
Se utilizează un stativ de un metru înălţime care are la partea superioară un platou de 20 cm diametru. Pe acest platou se plasează 3-5 şoareci. Se observă că, în mod obişnuit, şoarecii nu sar de pe platou chiar dacă sunt observaţi timp de 1-2 ore. După perioada de observaţie se administrează animalelor amfetamină p.o. cu sonda, în doză de 20 mg/kgc. După ce se instalează acţiunea substanţei, animalele devin agitate, foarte mobile şi încep să sară de pe platou. Experienţa demonstrează activitatea de creştere a performanţelor motorii şi alterarea sub influenţa dozelor mari a comportamentului normal cu reducerea instinctului de conservare.

Exp.2. *Înregistrarea activităţii motorii sub influenţa amfetaminei.*

Se înregistrează activitatea motorie spontană la şoarece cu ajutorul unui actograf (fig.38). După înregistrarea unui traseu normal se administrează animalului, p.o., 15 mg/kgc amfetamină.

Scanned with OKEN Scanner

Fig.38. Actograf pentru şoarece



Se observă creşterea progresivă a motilităţii spontane cu un maxim după 35-40 minute. În afară de creşterea activităţii ambulatoare, se observă intensificarea mişcărilor stereotipe şi tremurături (fig.39).

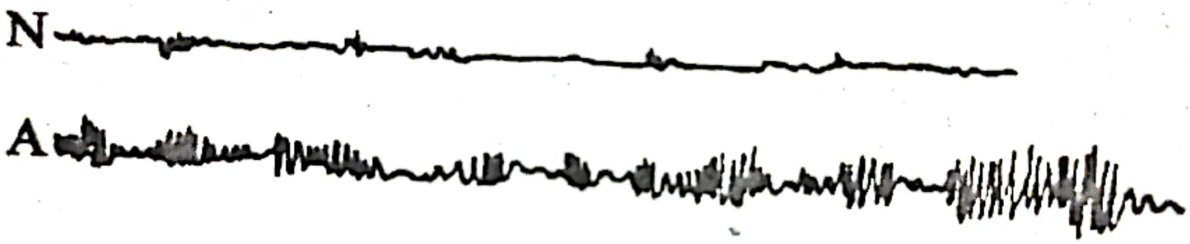


Fig.39. N = traseu normal
A = traseu obţinut sub influenţa amfetaminei

Se urmăreşte comportamentul normal a 2-3 broaşte, în greutate de 40-50 g aflate sub un clopot de sticlă. Se lasă una dintre broaşte ca martor iar la celelalte se injectează 0,5 ml din soluţia de cafeină natriubenzoică 25%. După un scurt interval se observă că animalele injectate devin mai mobile, sar frecvent şi se observă chiar o accelerare a mişcărilor respiratorii.

Exp.4. *Acţiunea convulsivantă a cafeinei.*

La o broască în greutate de 30-40 g se injectează în sacii limfatici dorsali 1 ml din soluţia de cafeină 25%. Se plasează animalul sub un clopot şi se urmăreşte. Se observă cum, după o perioadă scurtă de excitaţie, animalul prezintă convulsii generalizate evidenţiate mai ales la stimulări mecanice.

Scanned with OKEN Scanner

Concomitent cu acţiunea de stimulare a SNC se produce şi creşterea tonusului muşchilor striaţi, fapt care se traduce prin evoluţia animalului către o stare de rigiditate.

Exp.5. *Acţiunile farmacodinamice ale stricninei: locul de acţiune al substanţei.*

a) **La broască.** Se injectează în sacul limfatic dorsal stricnină sulfurică în doză de 3-10 mg/kgc. Animalul se plasează sub un clopot de sticlă şi se urmăreşte. Se observă că după câteva minute animalul devine neliniştit, sare frecvent, mişcările devin necoordonate, membrele rigide. Urmează o perioadă de imobilitate aparentă după care animalul intră în convulsii. După câteva accese convulsive tetanice, broasca se imobilizează în opistotonus. Respiraţia pulmonară este blocată, broasca supravieţuind datorită respiraţiei cutanate.

Dacă se decapitează o broască aflată sub acţiunea stricninei, ea prezintă în continuare convulsii. Pentru a împiedica apariţia convulsiilor trebuie distrusă măduva -locul de acţiune al substanţei (la nivelul celulelor Renshaw) - care se efectuează cu un ac lung.

b) **La şoarece.** Se injectează doi şoareci cu stricnină 1,5-2 mg/kgc s.c. şi se observă după câteva minute apariţia unor crize convulsive tonice, simetrice cu caracter reflex şi care se termină cu moartea animalelor.

XV. HORMONII

Hormonii sunt substanţe elaborate în general de către glandele endocrine şi transportate pe cale sanguină la alte organe sau sisteme biologice unde, prin acţiunea lor directă sau prin intermediul unor mesageri specifici, produc modificări cu răsunet general.

Exp.1. *Demonstrarea acţiunii antiinflamatoare a unor hormoni glucocorticoizi prin testul edemului cu carrageenan la şobolan.*

La şobolan (de greutate 120-150 g) se injectează pe faţa plantară a unei labe posterioare, foarte exact, 0,1 ml din soluţia de carrageenan 1%, imediat după ce s-a măsurat pletismometric (vezi figura 40) volumul labei (se înseamnă pe labă nivelul până la care s-a introdus laba în mercur pentru ca măsurătorile

Scanned with OKEN Scanner

ulterioare să respecte cu rigurozitate acelaşi nivel).

Se utilizează un lot martor cu câte un lot pentru fiecare din derivaţii glicocorticoizi utilizaţi, care se injectează i.p. cu 30 minute înainte, în zona opusă labei la care s-a injectat substanţa inflamatoare.

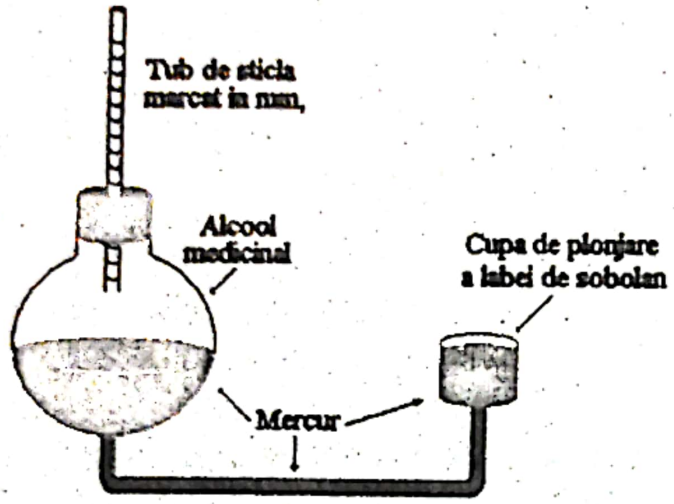


Fig.40. Schema pletismometrului cu mercur.

Se utilizează următoarele substanţe: hidrocortizon acetat 100 mg/kgc, dexametazon 5 mg/kgc, prednison 50 mg/kgc, într-un volum de 0,5 ml. La lotul martor se injectează un volum egal de ser fiziologic.

Se măsoară apoi volumul labei inflamate la 30, 60, 120, 180, 360 minute de la administrarea substanţelor antiinflamatoare.

Rezultatele se înscriu într-un tabel şi se compară faţă de martor sau faţă de un antiinflamator cunoscut, luat drept etalon.

Pentru a se urmări semnificaţia rezultatelor se calculează probabilitatea prin testul "t Student" (vezi cap."Elemente de calcul statistic").

Exp.2. *Acţiunea hipoglicemiantă a insulinei la şoarece.*

Se administrează la şoarece 0,5-1 U.I./kgc s.c. insulină din fiole, diluată cu soluţie de clorură de sodiu 0,9%, adusă la pH = 3. Se va administra 0,2 ml soluţie/10 g animal. Animalele sunt plasate în etuvă la 30°C până la apariţia convulsiilor hipoglicemice.

Dacă animalele nu primesc i.p. sau i.v. glucoză 2 g/kgc, atunci, datorită scăderii accentuate a glicemiei, şoarecii intra în comă şi mor.

Faptul că la administrarea de glucoză soluţie 10% (2 g/kgc) animalele îşi revin, dovedeşte că hipoglicemia este cauza convulsiilor.

Scanned with OKEN Scanner

XVI. ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Substanţele din acest grup acţionează distrugând microorganismele de pe tegumente şi mucoase sau din afara organismului. Acestea pot fi bacteriostatice sau bactericide (uneori aceeaşi substanţă poate executa ambele tipuri de efecte în funcţie de concentraţie).

Ajunse accidental în organism unele dintre aceste substanţe exercită acţiuni generale toxice. De asemenea unele au acţiune de deshidratare a tegumentelor.

Exp.1. *Acţiunea generală a fenolului.*

Se injectează în sacii limfatici dorsali la două broaşte câte 1 ml din soluţia de fenol 1 x 10^{-3} respectiv 2%. Se plasează broaştele sub câte un clopot şi se observă, notându-se modificările observate.

La broasca la care s-a injectat o concentraţie mai mică de fenol se va observa mai întâi o perioadă lungă de agitaţie urmată de hipnoză sau narcoză, efectul final fiind deprimarea SNC.

Cealaltă broască prezintă rapidă agitaţie, fibrilaţii musculare şi crize convulsive tonico-clonice, urmate de moartea animalului prin deprimarea centrilor bulbari, fapt ce evidenţiază toxicitatea mare asupra SNC a acestei concentraţii de fenol.

Exp.2. *Acţiunea toxică a formolului pe cale inhalatorie.*

Un şoarece este plasat sub un clopot de sticlă şi se observă comportamentul normal şi apoi sub un clopot se introduce un tampon de vată înmuiat în formol (soluţie apoasă 36-40% de formaldehidă).

În contact cu vaporii de formol, animalul reacţionează printr-o stare de excitaţie, iritaţie a mucoasei conjunctivale şi hipersecreţie lacrimală. Dacă animalul este menţinut în continuare sub clopot se observă modificări respiratorii - respiraţie neregulată, superficială urmată de oprirea totală a mişcărilor respiratorii şi moartea animalului.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.3. ***Acţiunea locală a formolului.***

Se badijonează urechea unui iepure cu un tampon de vată cu formol şi după o oră se compară cu suprafaţa similară de pe cealaltă ureche. Se observă cum, datorită acţiunii deshidratante a formolului, zona badijonată se mumifică devenind friabilă.

Un efect asemănător se obţine şi prin badijonarea unei labe de broască (concomitent se recomandă injectarea în sacii limfatici dorsali a unei cantităţi de 0,25 ml formol). La locul badijonării se va observa cum pielea devine mată şi se zbârceşte.

XVII. CHIMIOTERAPICE ŞI ANTIBIOTICE

Agenţii terapeutici din această grupă sunt folosiţi împotriva microbilor, viruşilor, paraziţilor, fungilor şi sunt substanţe de origine naturală, semisintetică sau sintetică.

Sulfamidele sunt un grup de compuşi care au formulă asemănătoare cu a acidului paraaminobenzoic şi care sunt dotaţi cu acţiune bacteriostatică.

Antibioticele sunt substanţe cu acţiune antimicrobiană specifică, antifungică, antivirală şi anticanceroasă, produse de celule vii sau sintetizate după modelul compuşilor naturali (compuşii naturali din care au fost izolate antibioticele sunt ciuperci actinomicete, bacterii şi plante).

Folosirea unuia sau altuia dintre antibiotice se face în funcţie de natura infecţiei şi de spectrul său de acţiune. De cele mai multe ori antibioticul îşi limitează spectrul de acţiune la unul sau câteva microorganisme, marea majoritate extinzându-şi acţiunea şi asupra celulei animale, de obicei în mod trecător. Asupra acestui din urmă aspect se va insista în experienţele următoare.

Exp.1. ***Influenţa unor antibiotice asupra motilităţii intestinale; interferenţe cu prostaglandinele.***

Un fragment de ileon de cobai este montat în baia de organ şi după înregistrarea tonusului şi a peristalticii normale se procedează la următoarele administrări:

- penicilină (5.000 U.I./ml);
- spălare;

Scanned with OKEN Scanner

- eritromicină (30 μg/ml);
- spălare;
- rolitetraciclină (100 μg/ml);
- spălare;
- indometacin (5 μM);
- spălare;
- antibioticele în aceeaşi ordine.

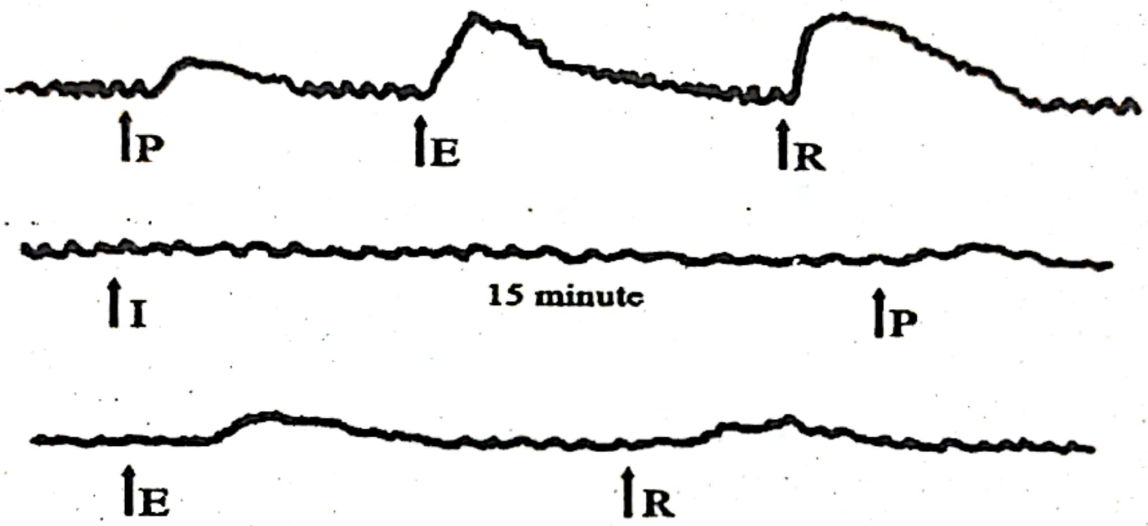


Fig.41. Influenţa antibioticelor asupra motilităţii intestinale; relaţia cu metabolismul prostaglandinic.
P = penicilină;
E = eritromicină;
I = indometacin;
R = rolitetraciclină.

Din graficul obţinut se observă cum la concentraţiiile utilizate se obţin creşteri semnificative ale tonusului şi peristalticii intestinale în urma acţiunii acestor antibiotice.

Administrarea de indometacin (cunoscut inhibitor al ciclooxigenazei, enzimă cheie în metabolismul prostaglandinic) determină o întârziere şi o reducere a răspunsului la antibiotice, fapt ce demonstrează că sistemul prostaglandinic este implicat cel puţin în parte în contracţia indusă de antibiotice. Din aceste date se poate de asemenea conchide că efectele secundare la nivel gastro-intestinal (diaree, vomă, etc.) se pot explica nu numai prin dezechilibre microbiene, ci şi prin acţiunea asupra musculaturii

Scanned with OKEN Scanner

intestinale.

Exp.2. *Diferenţa de toxicitate a sărurilor de penicilină.*

Se administrează independent la doi şoareci i.p. sau i.v., doze progresive de penicilină (la intervale de 5 minute) şi se observă comportamentul animalelor..Se observă că, odată cu creşterea dozelor animalul care primeşte sarea potasică prezintă stare de nelinişte, modificarea respiraţiei şi moarte prin acţiunea asupra cordului a ionului de potasiu în exces, pe când cel cu penicilină sodică nu prezintă aceste tulburări. Dozele la care apar fenomenele toxice sunt până la 10.000 U.I.de sare potasică pentru un şoarece de 30 g şi până la 40.000 U.I. pentru sarea sodică.

Experienţa demonstrează toxicitatea mai mare a sărurilor de potasiu ale penicilinei, fapt care limitează, mai ales în pediatrie, folosirea antibioticului sub această formă.

XVIII. DETERMINAREA TOXICITĂŢII ŞI EFICACITĂŢII UNEI SUBSTANŢE

După cum s-a văzut la capitolul despre doze, administrarea substanţelor peste anumite doze determină fenomene ce primejduiesc funcţiile diverselor organe sau chiar a organismului întreg. Acestea sunt dozele toxice care obligator trebuie să fie cunoscute prin studii experimentale de determinare a toxicităţii în vederea aprecierii valorii până la care se poate ridica doza fără a se obţine efecte adverse.

În cadrul testării unui medicament nou, stabilirea toxicităţii constituie o etapă iniţială de "screening" farmacologic. Toxicitatea se determină atât pentru perioade scurte (24-48 ore) - **toxicitatea acută** - cât şi pentru perioade mai lungi (trei săptămâni, o lună de zile) - pentru **toxicitatea subacută**, 3-6 luni - pentru **toxicitatea subcronică**, între 6 luni şi 2 ani pentru **toxicitatea cronică**.

Determinarea toxicităţii acute se evaluează după o singură administrare a substanţei active, luându-se ca obiectiv numărul de animale moarte într-un interval fix (7 sau 14 zile). Se utilizează pentru comparaţie mai multe căi de administrare (i.p., i.v., s.c., i.m., p.o.) şi cel puţin două specii animale.

Menţionăm că toxicitatea acută este supusă unor variaţii cronobiologice circadiene care, în funcţie de ora administrării pot atinge raportul 1/8. Aceasta

Scanned with OKEN Scanner

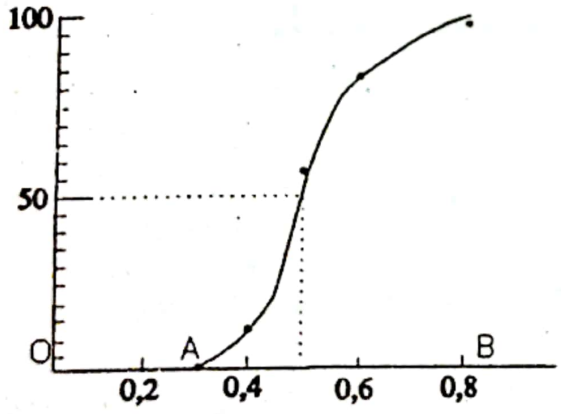
arată că valoarea DL_{50} este orientativă, unii autori preferând sistemul mai elastic al palierelor de toxicitate.

Se folosesc loturi omogene de animale (specie, vârstă, greutate, număr şi - când este necesar - acelaşi sex) la care se administrează doze progresive de substanţe (dar în cadrul fiecărui lot, aceeaşi cantitate în volum fix). Odată cu creşterea dozei, creşte şi numărul de animale moarte.

Doza cea mai mare la care nu a murit nici un animal din lotul în probă se numeşte doza maximă tolerată (DMT), iar doza cea mai mică la care mor toate animalele se numeşte doza letală 100 (DL_{100}).

Procentajul de mortalitate poate fi exprimat grafic printr-o curbă caracteristică de formă sigmoidă, numită curba Trevan care se înscrie între cele două puncte oferite de DMT şi DL_{100}. Curba reprezintă procentajul animalelor decedate în funcţie de doză şi prezintă cea mai mică variaţie în jurul dozei care omoară 50% din animale (DL_{50}). Curba este prezentată în figura 42, unde este notată cu OA, doza maximă tolerată şi cu OB, doza letală 100%.

Fig.42. Curba Trevan



Acest lucru sugerează faptul că valoarea DL_{50} poate fi luată drept criteriu mai sigur de apreciere a toxicităţii decât dozele mai apropiate de DL_{100} sau DL_0. De aceea a intrat în practica farmacologică curentă determinarea DL_{50} a substanţelor potenţial medicamente şi sunt numeroase metode pentru determinarea acestei valori. Dăm mai jos ca exemplu metoda aritmetică Karber:

Se administrează la minimum 5 loturi de câte 10 animale doze crescânde în progresie aritmetică, cuprinse între DMT şi DL_{100} (determinate anterior). Se utilizează pentru calcul formula:

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(a \cdot b)}{n}$$

Scanned with OKEN Scanner

în care:

a = diferenţa între două doze succesive de substanţa administrată;
b = media numărului de animale moarte în două loturi succesive;
n = numărul animalelor dintr-un lot.

Rezultatele determinărilor sunt incluse într-un tabel după modelul celui ce urmează:

Doza administrată	Lot 1 10 mg	Lot 2 20 mg	Lot 3 30 mg	Lot 4 40 mg	Lot 5 50 mg
Nr. animale/lot	10	10	10	10	10
DECESE	0	2	5	8	10
a	10	10	10	10	10
b	1	3,5	6,5	9	
a x b	10	35	65	90	

$$\Sigma(a \cdot b) = 200$$

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\Sigma(a \cdot b)}{n} = 50 - \frac{200}{10} = 30\ mg$$

Dacă s-a determinat DL_{50} şi cunoaştem şi DE_{50} (vezi cap."Doze şi unităţi de măsură), se poate calcula indicele terapeutic al substanţei, indice ce condiţionează introducerea în terapeutică a unui medicament. Acest indice rezultă din raportul DL_{50}/DE_{50} şi dacă valoarea sa este superioară cifrei 10, substanţa experimentată are şansa de a deveni medicament.

Toxicitatea cronică implică, pentru determinarea sa, utilizarea unui mare număr de animale (şoareci, şobolani) care trebuie ţinute în condiţii standard de temperatură şi alimentaţie. Substanţa va fi administrată pe cel puţin două căi şi va fi fracţionată în părţi de DL_{50} (1/2, 1/10, 1/20). Se va folosi întotdeauna un lot martor pentru comparaţie şi la toate animalele se va urmări în perioada propusă pentru determinare:

- evoluţia ponderală (cântăriri la intervale fixe);

Scanned with OKEN Scanner

- modificări clinice (comportament, aspectul părului, cantitatea de hrană ingerată, etc.);
- modificări hematologice şi constante biochimice (în timpul şi la sfârşitul tratamentului);
- modificări renale (diureza, aspectul urinii);
- mortalitatea;
- modificări anatomo-patologice ale diferitelor organe (la sfârşitul perioadei de administrare, când se sacrifică supravieţuitorii şi se fac determinări macroscopice şi microscopice).

Chiar dacă rezultatele sunt încurajatoare, extrapolarea datelor obţinute de la animal la om trebuie făcută cu maximă prudenţă şi după ce s-au luat toate precauţiunile necesare. Substanţa va fi cercetată prin studii de farmacologie clinică la loturi de voluntari sănătoşi urmând ca apoi să se utilizeze în scop terapeutic.

După introducerea în clinică, substanţa continuă să fie în atenţia farmacologului clinician şi a medicului terapeut, pentru a se urmări atât eficienţa terapeutică cât şi posibilitatea depistării unor efecte adverse.

XIX. VARIAŢIA ACŢIUNII MEDICAMENTELOR ÎN FUNCŢIE DE DIVERŞI FACTORI

Există numeroşi factori care pot influenţa atât farmacocinetica unui medicament (calea de administrare, viteza de absorbţie, solubilitatea, concentraţia, metabolizarea şi eliminarea medicamentului) cât şi efectele sale farmacodinamice. În legătură cu răspunsul organismului la medicament este bine să se ştie că acesta variază în funcţie de factori ce ţin de specie, de individ (sex, vârstă, greutate, particularităţi farmacogenetice, stare fiziologică, stare psihică) sau de mediu (alimentaţie, colectivitate, temperatură). Asocierea mai multor medicamente care se pot influenţa reciproc din punct de vedere farmacocinetic sau farmacodinamic (sinergisme sau antagonisme), fenomenele de obişnuinţă, dependenţă, rezistenţă, alergie, toate acestea pot determina modificarea în grade variabile a acţiunii unui medicament sau mai multora administrate aceluiaşi individ.

Experienţele care urmează exemplifică câţiva din factorii enumeraţi mai sus.

Scanned with OKEN Scanner

Exp.1. *Variaţia acţiunii medicamentelor în funcţie de calea de administrare.*

Se iau 5 şoareci de greutate egală şi se introduc fiecare în câte un vas. Se urmăreşte comportamentul normal al animalelor şi răspunsul motor la lovirea vaselor cu un instrument de metal. Apoi fiecărui animal i se administrează câte 0,5 ml soluţie stricnină nitrică 1/5000 pe altă cale: p.o., s.c., i.m., i.p., i.v. Se notează timpul administrării pentru fiecare animal şi apoi se urmăreşte intervalul la care apar hiperreflectivitatea şi convulsiile. Se notează acest timp şi se alcătuieşte un tabel. Din analiza acestui tabel se va observa că viteza absorbţiei unui medicament creşte în următoarea ordine: calea orală, subcutană, intramusculară, intraperitoneală, intravenoasă.

Exp.2. *Variaţia efectului farmacologic în funcţie de doză.*

La 5 şoareci se injectează i.p. hexobarbital 1% în următoarele doze progresive: 1) 2 mg/kgc; 2) 10 mg/kgc; 3) 25 mg/kgc; 4) 75 mg/kgc; 5) 200 mg/kgc. Se plasează animalele injectate în câte un vas şi se observă efectele ce se produc la fiecare. La primul animal, doza fiind foarte mică, nu se observă nici un efect, la al doilea şi al treilea un efect sedativ hipnotic, la al patrulea un efect de anestezie generală iar la al cincilea un efect toxic letal.

Exp.3. *Variaţia efectului farmacologic în funcţie de specie.*

a) Unei broaşte i se injectează în sacii limfatici dorsali histamină 1 % în doză de 1700 mg/kgc, se plasează sub un clopot de sticlă şi se observă timp de 1-2 ore. În acest interval de timp nu se constată semne de intoxicaţie histaminică.

Concomitent, unui cobai i se administrează s.c. 10 mg/kgc histamină 1%, se plasează într-un borcan şi se observă. După 10-15 minute de la injectare, cobaiul face şoc histaminic şi moare, fapt care arată sensibilitatea deosebită a acestei specii la acţiunile substanţei experimentate.

b) Se injectează morfină 20 mg/kgc la o broască (sacii limfatici dorsali) şi la un şoarece (s.c.). Se plasează broasca sub un clopot de sticlă şi şoarecele într-un vas de sticlă şi se urmăreşte instalarea acţiunii. Se observă că broasca, după o lungă perioadă de latenţă, manifestă semne de deprimare a S.N.C., pe

Scanned with OKEN Scanner

când şoarecele după numai 10-15 minute prezintă o stare de agitaţie caracterizată de deplasări circulare şi o poziţie a cozii în formă de S italic (aşa-numitul "fenomen Straub") care se menţine câteva ore.

Experienţele acestea dovedesc importantele variaţii ale acţiunilor unui medicament în funcţie de specie.

Exp.4. *Variaţia efectului farmacologic în funcţie de reactivitatea animalului.*

Se introduce un număr de 6-10 şoareci marcaţi într-un borcan de sticlă. Se plasează în centru un tampon de vată îmbibat în eter etilic. Se marchează şi se notează pentru fiecare animal timpul de instalare a anesteziei. După ce ultimul animal a intrat în narcoză, se ridică clopotul, se îndepărtează tamponul de vată şi se cronometrează timpul necesar pentru trezire. Se va constata un timp diferit de instalare şi durată a narcozei pentru fiecare animal.

Variabilitatea individuală este importantă atât în aprecierea efectului în condiţii experimentale unde se impun loturi cât mai numeroase pentru aprecierea corectă a efectului, cât şi din punct de vedere clinic, deoarece răspunsul la acţiunea unui medicament depinde de particularităţile fiziologice, patologice şi psihice ale fiecărui individ.

Exp.5. *Variaţia acţiunii medicamentelor în funcţie de asocierile medicamentoase.*

a) Demonstrarea sinergismului

Trei şobolani sunt injectaţi în următoarea ordine:

- clorpromazină 10 mg/kgc s.c.
- hexobarbital 50 mg/kgc i.p.
- clorpromazină 10 mg/kgc s.c. şi după 10 minute
  hexobarbital 50 mg/kgc i.p.

Se urmăresc animalele şi se observă la primul şobolan un uşor efect sedativ, la cel de al doilea un efect narcotic de scurtă durată iar la al treilea un efect narcotic prelungit datorită producerii unui sinergism de potenţare. Reamintim că sinergismul de potenţare apare când efectul asocierii depăşeşte suma efectelor luate separat pe când sinergismul de adiţie se manifestă prin însumarea efectelor fiecărei substanţe luate separat.

Scanned with OKEN Scanner

b) Demonstrarea antagonismului farmacodinamic

Se plasează doi şobolani în vase de sticlă şi se observă comportamentul normal. Apoi se injectează fiecăruia fenobarbital 100 mg/kgc s.c. şi se observă instalarea somnului şi scăderea reflectivităţii. Apoi la unul dintre şobolani se injectează cofeină natriu-benzoică, 5 g/kgc din soluţia 25% în volum de 0,5-1 ml i.m. Se va observa revenirea reflectivităţii şi dispariţia somnolenţei în timp ce la celălalt animal adinamia şi somnolenţa persistă.

c) Demonstrarea antidotismului

Într-o capsulă de sticlă se amestecă 0,04 g cărbune animal cu 2 ml soluţie morfină 1×10^{-3}. După câteva minute amestecul se filtrează şi din filtrat se injectează unui şoarece în volum de 0,2 ml/10 g corp, s.c.

Unui alt şoarece i se injectează 0,2 ml/10 g corp morfină 1×10^{-3}. Se va observa că la acest din urmă şoarece se instalează fenomenul Straub în 10-15 minute în timp ce la cel injectat cu soluţia filtrată acest fenomen nu se observă. Lipsa de efect este datorită adsorbţiei morfinei pe cărbunele animal. Acesta este un exemplu de antidotism care se realizează prin neutralizarea unei substanţe prin altă substanţă înainte ca aceasta să difuzeze în organism şi deci, să-şi exercite acţiunea. În afară de antidotismul fizic exemplificat mai sus, mai există antidotismul chimic (exemplu, neutralizarea alcaloizilor cu acid tanic).

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA I

Prescurtări în prescrierea medicamentelor

Termenul latin	Prescurtarea	Termenul românesc
Ad	ad	până la
Ad libitum	ad.lib.	după plac
Ad capsulas amylaceas	ad.cap.amil.	în capsule amilacee
Aequales	aeq.	egale
Ana	aa	din fiecare
Ante	a	înainte
Aqua	aq	apă
Capsula(ae)	caps.	capsulă
Da, detur, dentur	d., det.	dă, să se dea
Detur tales doses	D.t.d.	să fie date astfel de doze
Detur signetur	D.s.	să fie eliberat şi etichetat
Divide	divid.	împarte
Divide in partes aequales	div.in p.aeq.	împarte în părţi egale
Fac	-	fă
Fiat lege artis	f.l.a	să fie după legile artei
Fiat secundum artem	f.s.a.	să fie după legile artei
Gutta, guttae	gtt	picătură, picături
Misce	M.	amestecă
Non repetatur	non rep.	să nu fie repetat
Per os	p.o.	pe gură
Pro die	p.d.	pe zi
Pro dose	-	pe doze
Pulvis	pulv.	pulbere
Quantum satis	q.s.	cât trebuie, cât este necesar
Repetatur	repet.	să fie repetat
Recipe	Rp/	ia, să se ia
Signa, signetur	sig.	semnează, să fie semnat
Ut fiat	ut f.	să fie
Verte	verte	întoarce

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

ANEXA II

Anestezia generală la animalele de laborator

ANESTEZICUL	ANIMALUL							OBSERVAȚII
	Broască	Șoarece	Șobolan	Cobai	Iepure	Pisică	Câine	
ETER	calea resp.	calea resp.	calea resp.	calea resp.	calea resp.	calea resp.	calea resp.	Pe tampon de vată sau mască
CLORALHIDRAT	1 g/kg sac limf.	-	-	-	0,2g/kg i.p.	-	0,03g/kg	-
CLORALOZĂ	-	-	-	0,05 g/kg i.p.	0,08-0,1 g/kg i.v.	0,08g/kg i.p.	0,1-0,11 g/kg i.v.	Solubilizată la cald și inj. caldă (35°C)
MORFINĂ	-	-	-	0.01-0,015 g/kg s.c.,i.p.	0,025-0,05 g/kg s.c.sau 0,005 g/kg i.v.	-	0,01 g/kg i.v.,i.p.	-
URETAN	1,5g/kg în sac limf.	1,75 g/kg i.m.,i.p.	1,75 g/kg i.m.,i.p.	1,75 g/kg i.p.	1 g/kg i.p.,i.v.	1,6 g/kg i.m.,i.p.	1,6 g/kg i.p.,i.v.	Sol.preparată la cald Pisica narcotizată mai întâi cu eter
FENOBARBITAL	3 g/kg în sac limf.	0,1 g/kg p.o.,s.c. i.m.,i.p.	0,1 g/kg p.o.,s.c. i.m.,i.p.	0,1 g/kg i.p.	0,05-0,1 g/kg i.v.	0,1 g/kg i.p.	0,1 g/kg i.v.	La câine poate fi precedat de morfină
PENTOBARBITAL	-	0,03 g/kg i.v.	0,03 g/kg i.v.	-	-	0,035g/kg i.p.	0,15 g/kg i.v.	-
HEXOBARBITAL	-	0,1 g/kg i.p.	0,1 g/kg i.p.	-	-	-	0.07 g/kg i.v. (sol.10%)	-
URETAN + CLORALOZĂ	-	-	-	-	-	6,5 ml/kg s.c.	-	Sol.25% uretan și 1% cloraloză, în părți egale (la cald).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

• • • — *Compendium Suisse des Medicaments 1989* — (Dixieme edition) Editeurs: Jurg Morant, Hans Ruppaner, Documed SA Bâle.

• • • — *Martindale The ExtraPharmacopoeia*, ed.XXIX, The Pharmaceutical Press, London, 1989.

Adriana Popovici, Eliza Gafiţanu, Gh. Suciu, Raisa Motocescu — *Preparate farmaceutice* — Editura Medicală, Bucureşti, 1987.

Colett D.M., Aulton M.E. — *Pharmaceutical Practice* — Churchil Livingstone, Edinburg, 1990.

Căpăţînă V., Giurgiu T. — *Ghid de chirurgie experimentală* — Editura Ceres, Bucureşti, 1976.

Dobrescu D., Elena Cristea, Lucia Murgu, Aurelia Cristea — *Lucrări practice de farmacodinamie* — I.M.F. Bucureşti, 1978.

Gheorghiu Teodor — *Experimental Ulcer — Models, Methods — Clinical Validity* — G. Witzstrock, Baden Baden, 1975.

Heilman Klaus — *Therapeutic Systems* — Georg Thieme Verlag, Sttutgart, 1984.

Ionescu Stolan, Savopol E., Georgescu E. — *Medicamente injectabile şi collre* — Editura Medicală, Bucureşti, 1970.

Lage A. — *Harvard Bioscience Whole Rat Catalog* — Harvard Bioscience, Cambridge, 1983.

Scanned with OKEN Scanner

Laurence D.R., Bacharach A.L. – *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics* – Academic Press, London and New York, 1964

Lucia Moisă, Margareta Negoiţă, Virginia Bobulescu, M. Pavelescu – *Farmacografie şi farmacodinamie* – Litografia I.M.F. Iaşi, 1975.

Mungiu O.C, Virginia Bobulescu – *Lucrări practice de farmacologie* – Litografia U.M.F. Iaşi, 1980.

Nicholson A.P., editor – *The Evaluation of Psychotropic Drugs* – Br.J.Clin.Pharmac.Supp., 5-12, 1976.

Pavelescu M., Anişoara Hriscu - *Lucrări practice de farmacodinamie* - Litografia U.M.F. Iaşi, 1983.

Perry W.L.M. – *Pharmacological Experiments on Isolated Preparations* – Livingstone Ltd., Edinburgh and London, 1968.

Rapoport S.M., J.H. Raderecht – *Physiologisches chemisches prakticum* – VEB Volk und Gesundheit , Berlin, 1965.

Reeves D.S., Philips I., Williams R. – *Laboratory Methods in Antimicrobial Chemotherapy* – Churchill Livingstone, N.Y. 1978.

Stroescu V., Iosefina Cociorvei Constantinescu, Rodica Ciubotaru, Fulga I. – *Îndreptar pentru prescrierea medicamentelor* – Editura All, Bucureşti, 1993.

Stroescu V., Şuţeanu Şt. şi colab. – *Agenda medicală 1993 - 1994* – Editura Medicală, Bucureşti, 1994.

Turner R.A. – *Screening Methods in Pharmacology* – Academic Press, New York and London, 1965.

Scanned with OKEN Scanner